7a edición

Embriología clínica

EL DESARROLLO DEL SER HUMANO

Keith L. Moore, PhD, FIAC, FRSM

Professor Emeritus, Division of Anatomy, Department of Surgery,
Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá

Former Professor and Head, Department of Anatomy,
University of Manitoba and Former Professor and Chairman
Department of Anatomy and Cell Biology, University of Toronto

T.V.N. Persaud, MD, PhD, DSc, FRCPath (Lond.)

Professor Emeritus and Former Head
Department of Human Anatomy and Cell Science
Professor of Pediatrics and Child Health
Professor of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences
Faculty of Medicine, University of Manitoba

Consultant in Pathology and Clinical Genetics, Health Sciences Centre
Winnipeg, Manitoba, Canadá

Visiting Professor, St. George's University Medical School
Grenada, West Indies

Índice

1

Introducción al desarrollo del ser humano

El interés en el desarrollo humano antes del nacimiento es muy amplio debido a la curiosidad acerca de nuestro comienzo y al deseo de mejorar la calidad de vida. Los complicados procesos mediante los cuales un niño se desarrolla a partir de una única célula son milagrosos y pocos fenómenos son más emocionantes que una madre que observa a su feto durante una ecografía. Ser testigo de la adaptación de un recién nacido a su nuevo ambiente es, también, estimulante.

El desarrollo humano constituye un proceso continuo que comienza cuando un **ovocito** (óvulo) de una mujer es fecundado por un **espermatozoide** de un varón. La división, migración, muerte programada, diferenciación, crecimiento y reorganización celulares transforman al ovocito fecundado, una célula muy especializada y totipotencial –un **cigoto**– en un ser humano multicelular. A pesar de que la mayoría de los cambios del desarrollo suceden durante los períodos embrionario y fetal, se producen modificaciones importantes en los períodos posteriores de desarrollo: lactancia, infancia, adolescencia e inicio de la vida adulta.

El desarrollo no se interrumpe tras el nacimiento. Después de él tienen lugar cambios importantes además del crecimiento (p. ej., desarrollo de la dentición y de las mamas femeninas). El peso del cerebro se triplica entre el nacimiento y los 16 años de edad; la mayoría de las modificaciones del desarrollo han finalizado al alcanzar 25 años de edad.

Períodos del desarrollo

Aunque es habitual dividir el desarrollo humano en los períodos *prenatal* (anterior al nacimiento) y *posnatal* (después del nacimiento), el nacimiento constituye, simplemente, un fenómeno decisivo durante el desarrollo, en el que se produce un cambio de ambiente.

Período prenatal

Las principales modificaciones del desarrollo que ocurren antes del nacimiento aparecen en el *calendario del desarrollo prenatal humano* (Figuras 1-1 y 1-2). El estudio de este calendario revela que la mayor parte de las trasformaciones visibles suceden entre la tercera y la octava semanas del desarrollo embrionario, pero el embrión comienza a desarrollarse en cuanto se fecunda el ovocito.

Terminología embriológica

Los términos siguientes se utilizan habitualmente en los debates acerca del desarrollo del ser humano; varios de ellos se utilizan en el *calendario del desarrollo prenatal humano.* La mayoría de las palabras son de origen latino (L.) o griego (Gr.). El conocimiento del origen de los términos embriológicos añade claridad y suele ayudar a recordarlos. Por ejemplo, el vocablo cigoto procede de la palabra griega *zygōtos*, que significa unido, e indica que el espermatozoide y el ovocito se unen para formar una nueva célula, el cigoto.

Ovocito (*ovum*, huevo). La célula germinativa o sexual femenina producida en los *ovarios*. Cuando está maduro, el ovocito se denomina ovocito secundario o maduro.

Espermatozoide (Gr. *sperma*, semilla). El término latino espermatozoo tiene origen griego (*spermatos*, semilla + *zōon*, animal). El espermatozoide se refiere a la célula germinal masculina producida en los *testículos*. Durante la eyaculación se expulsan numerosos espermatozoides de la uretra masculina.

Cigoto. Esta célula procede de la unión de un ovocito y un espermatozoide durante la fertilización. Un cigoto es el comienzo de un nuevo ser humano (es decir, un embrión).

Edad de la fecundación. Resulta difícil determinar con exactitud cuándo se produce la fecundación (concepción) debido a la imposibilidad de observar el proceso *in vivo* (dentro del cuerpo vivo). Los médicos calculan la edad del embrión o el feto a partir del primer día del último período menstrual normal **(FUR).** Ésta es la *edad de la gestación*, unas dos semanas mayor que la *edad de la fecundación* puesto que el ovocito no es fecundado hasta alrededor de dos semanas después de la menstruación anterior (véase Figura 1-1). Por consiguiente, cuando un médico indica la edad de un embrión o feto, se deben restar dos semanas para determinar la edad real o de fertilización del ser humano en desarrollo.

Segmentación. Se trata de la *serie de divisiones celulares mitóticas* del cigoto que origina las células embrionarias iniciales: los **blastómeros.** El tamaño del cigoto en segmentación no cambia porque en cada división de segmentación sucesiva los blastómeros se hacen más pequeños.

Mórula (L. *morus*, mora). Esta masa sólida formada por entre 12 y 32 blastómeros se forma por la segmentación del cigoto. Los blastómeros cambian de forma y se alinean estrechamente entre sí para formar una pelota compacta de células. Este fenómeno –**compactación**– se media probablemente por glicoproteínas de adhesión de la superficie celular. La mórula recibió tal nombre debido a su parecido con el fruto de la morera o de la zarzamora. La etapa de mórula ocurre de tres a cuatro días después de la fecundación, cuando el embrión temprano se introduce en el útero.

Blastocisto (Gr. *blastos*, germen + *kystis*, vejiga). Cuando la mórula ha penetrado en el útero desde la trompa de Falopio, en su interior se forma una cavidad llena de líquido: el *blastocele*. Esta modificación convierte a la mórula en un blastocisto. Las células centrales –*masa celular interna* o *embrioblasto*– constituyen el primordio o comienzo del embrión.

Implantación. Es el proceso durante el cual el blastocisto se fija al endometrio –la membrana mucosa o revestimiento del útero– y posteriormente se incluye en ella. El *período preimplantación del desarrollo embrionario* es la fase comprendida entre la fecundación y el inicio de la implantación, que dura unos seis días.

Gástrula (Gr. *gaster*, estómago). Durante la gastrulación (transformación de un blastocisto en una gástrula) se forma un disco embrionario de tres capas o trilaminar (tercera semana). Las tres capas germinales de la gástrula (ectodermo, mesodermo y endodermo) se diferencian ulteriormente en todos los tejidos y órganos del embrión (p. ej., tejido muscular y estómago).

Néurula (Gr. *neuron*, nervio). El embrión inicial durante la tercera y cuarta semanas en las cuales se desarrolla el tubo neural a partir de la placa neural (véase Figura 1-1). Se

trata de la primera manifestación del sistema nervioso y de la etapa siguiente a la gástrula.

Embrión (Gr. *embryon*). El ser humano en desarrollo en sus etapas iniciales. El *período embrionario* se prolonga hasta el final de la octava semana (56 días), momento en el cual están presentes los inicios de todas las estructuras principales. El *tamaño de los embriones* se indica como la longitud vértex-cóccix (LVC), medida desde el vértice del cráneo (corona de la cabeza) hasta el cóccix (glúteos).

Etapas del desarrollo prenatal. El desarrollo embrionario inicial se describe por medio de etapas como consecuencia del período variable que requieren los embriones para desarrollar determinadas características morfológicas (véase Figura 1-1). La *etapa 1 del desarrollo* comienza con la fecundación y el desarrollo embrionario finaliza en la *etapa 23*, que ocurre el día 56. El *período fetal* se inicia el día 57 y termina cuando el feto se encuentra completamente fuera de la madre. Se pueden estimar las etapas del desarrollo embrionario mediante *ecografía*.

Producto de la concepción (L. *conceptio*, derivados de un cigoto). El embrión y sus anexos (L., apéndices o partes adjuntas) o membranas asociadas. El producto de la concepción incluye todas las estructuras que se forman a partir del cigoto, tanto embrionarias como extraembrionarias. Por tanto, se refiere al embrión y a la parte embrionaria de la placenta y sus membranas asociadas: amnios, saco coriónico (gestacional) y saco vitelino (véase Capítulo 7).

Primordio (L. *primus*, primero + *ordior*, comenzar). Comienzo o primera indicación apreciable de un órgano o estructura. Los vocablos *anlage* o *rudimento* tienen significados semejantes. El primordio de la extremidad superior aparece como una yema el día 26 (véase Figura 1-1).

Feto (L., descendiente no nacido). Tras el período embrionario (ocho semanas), el ser humano en desarrollo se denomina feto. Durante el *período fetal* (novena semana hasta el nacimiento) tiene lugar la diferenciación y crecimiento de los tejidos y órganos formados durante el período embrionario. A pesar de que los cambios del desarrollo no son tan espectaculares como los que suceden durante dicho período, son muy importantes debido a que posibilitan el funcionamiento de esos tejidos y órganos. El ritmo de crecimiento corporal es llamativo, especialmente durante el tercer y cuarto mes (véase Figura 1-2), y el aumento de peso es asombroso en los últimos meses.

Aborto (L. *aboriri*, fracasar). Una interrupción prematura del desarrollo y expulsión del producto de la concepción del útero o expulsión de un embrión o feto cuando aún no es *viable* (o capaz de vivir fuera del útero). Existen distintos tipos de aborto:

- La *amenaza de aborto* (sangrado con posibilidad de abortar) es una complicación frecuente en el 25% de los embarazos clínicamente aparentes. A pesar de todos los esfuerzos para evitarlo, alrededor de la mitad de estos embriones se abortan finalmente.
- Un *aborto accidental* es el que ocurre debido a un accidente (p. ej., en una caída por las escaleras).
- Un *aborto espontáneo* se produce de forma natural y es más común durante la tercera semana después de la fecundación. Cerca del 15% de todos los embarazos identificados termina en un aborto espontáneo, habitualmente durante las primeras 12 semanas.
- Un *aborto habitual* es la expulsión espontánea de un embrión o feto muerto o no viable en tres o más embarazos consecutivos.
- Un *aborto inducido* es el nacimiento provocado antes de las 20 semanas (es decir, antes que el feto sea viable). Este tipo de aborto se refiere a la expulsión de un embrión o feto intencionadamente mediante fármacos o medios mecánicos (p. ej., por medio de *legrado por vacío*: extracción del producto de la concepción mediante una legra hueca introducida en el útero a través de la cual se aspira).
- Un *aborto completo* es aquel en el cual se expulsan del útero todos los productos de la concepción.
- Un *aborto criminal* es el que se lleva a cabo de forma ilegal.
- Un *aborto inducido legalmente* (*abortos* programados, justificables o *terapéuticos*) se produce por lo general mediante fármacos o legrado por aspiración. Estos abortos se inducen debido a la mala salud materna (física o mental) o para prevenir el nacimiento de un niño con malformaciones graves (p. ej., sin la mayor parte del cerebro).
- Un *aborto retenido* es la retención de un concepto en el útero después de la muerte del embrión o del feto.
- Un *malogro* se refiere al aborto espontáneo de un feto y sus membranas antes de la mitad del segundo trimestre (alrededor de 135 días).
- El término *aborto* alude a los productos del aborto (es decir, el embrión/feto y sus membranas).

Trimestre. Es un período de *tres meses del calendario* durante un embarazo. Los obstetras suelen dividir el período de gestación de nueve meses en tres trimestres. Las etapas más críticas del desarrollo se producen durante el primer trimestre (13 semanas), en el que tiene lugar el desarrollo embrionario y fetal inicial.

Anomalías congénitas o defectos de nacimiento. Se trata de las anomalías del desarrollo presentes en el nacimiento (L. *congenitus*, nacido con), como el labio leporino. En algunos casos, tales anomalías no se detectan hasta la infancia o incluso la etapa adulta; por ejemplo, tres riñones en lugar de dos. Para un análisis detallado de los defectos congénitos, véase el capítulo 8.

Período posnatal

Los cambios que suceden después del nacimiento –el desarrollo de los dientes y las mamas, por ejemplo– resultan más o menos familiares a la mayoría de las personas. A continuación se explican los términos y períodos del desarrollo de uso frecuente.

Lactancia

El término lactancia se refiere al período más temprano de vida extrauterina; aproximadamente, el *primer año después del nacimiento*. Un lactante de edad igual o inferior a un mes se denomina *recién nacido* o *neonato*. La transición de la vida intrauterina a la extrauterina necesita numerosos cambios críticos, especialmente en los aparatos cardiovascular y respiratorio. Si un recién nacido, o *neonato*, sobrevive durante

Continúa en la página 8

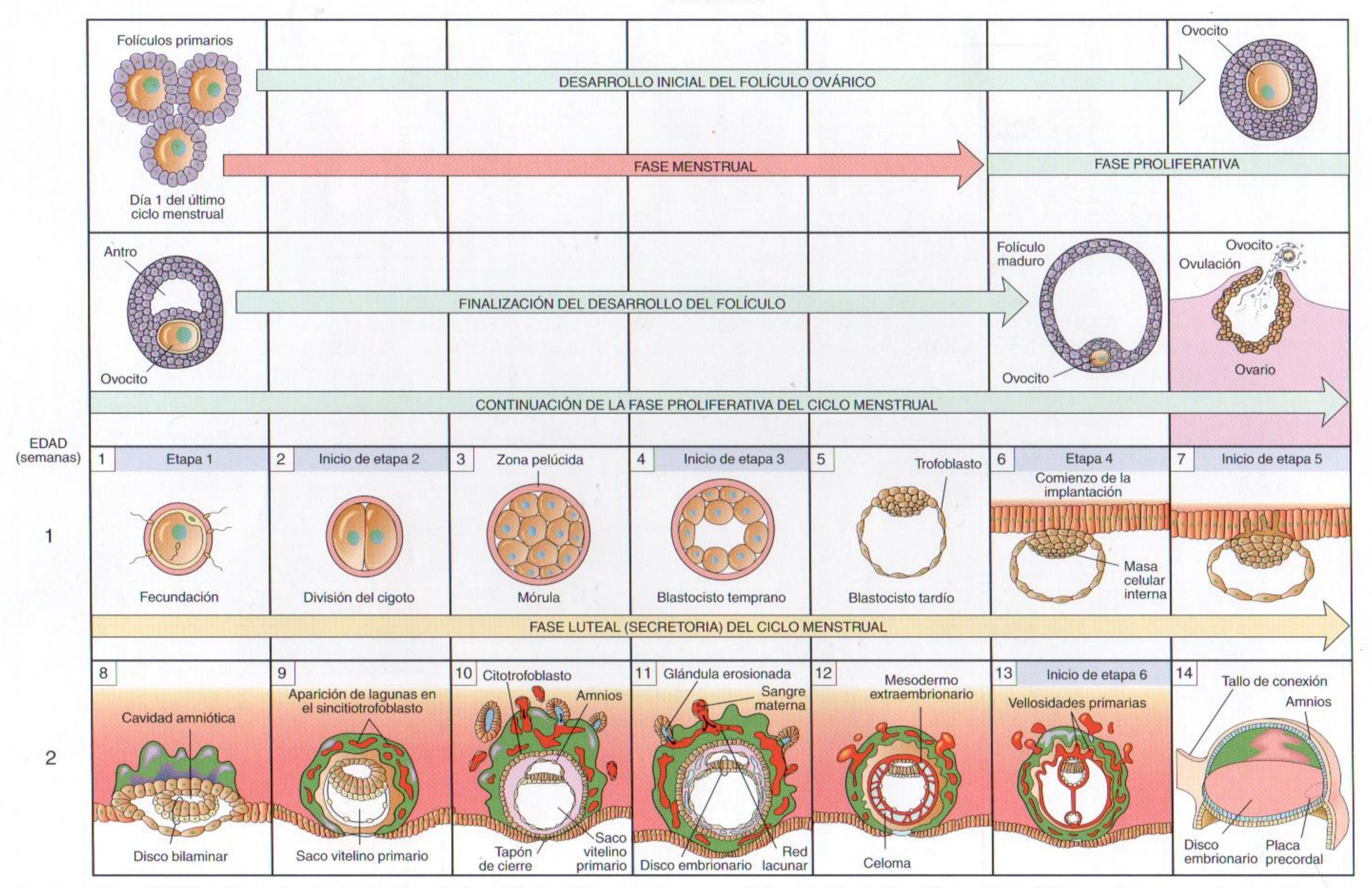


Figura 1 - 1. Etapas iniciales del desarrollo. Se ilustran el desarrollo de un folículo ovárico que contiene un ovocito, la ovulación y las fases del ciclo menstrual. El desarrollo humano comienza con la fecundación, unos 14 días después del inicio del último ciclo menstrual. También se muestran la segmentación del cigoto en la trompa uterina, la implantación del blastocisto en el endometrio (revestimiento) del útero y el desarrollo temprano del embrión. Véase el Capítulo 5 para un análisis completo del desarrollo embrionario. Los estudiantes que inician esta materia no deben intentar memorizar estas tablas ni las etapas (p. ej., que la etapa 3 comienza el día 4 y la etapa 5 el día 7).

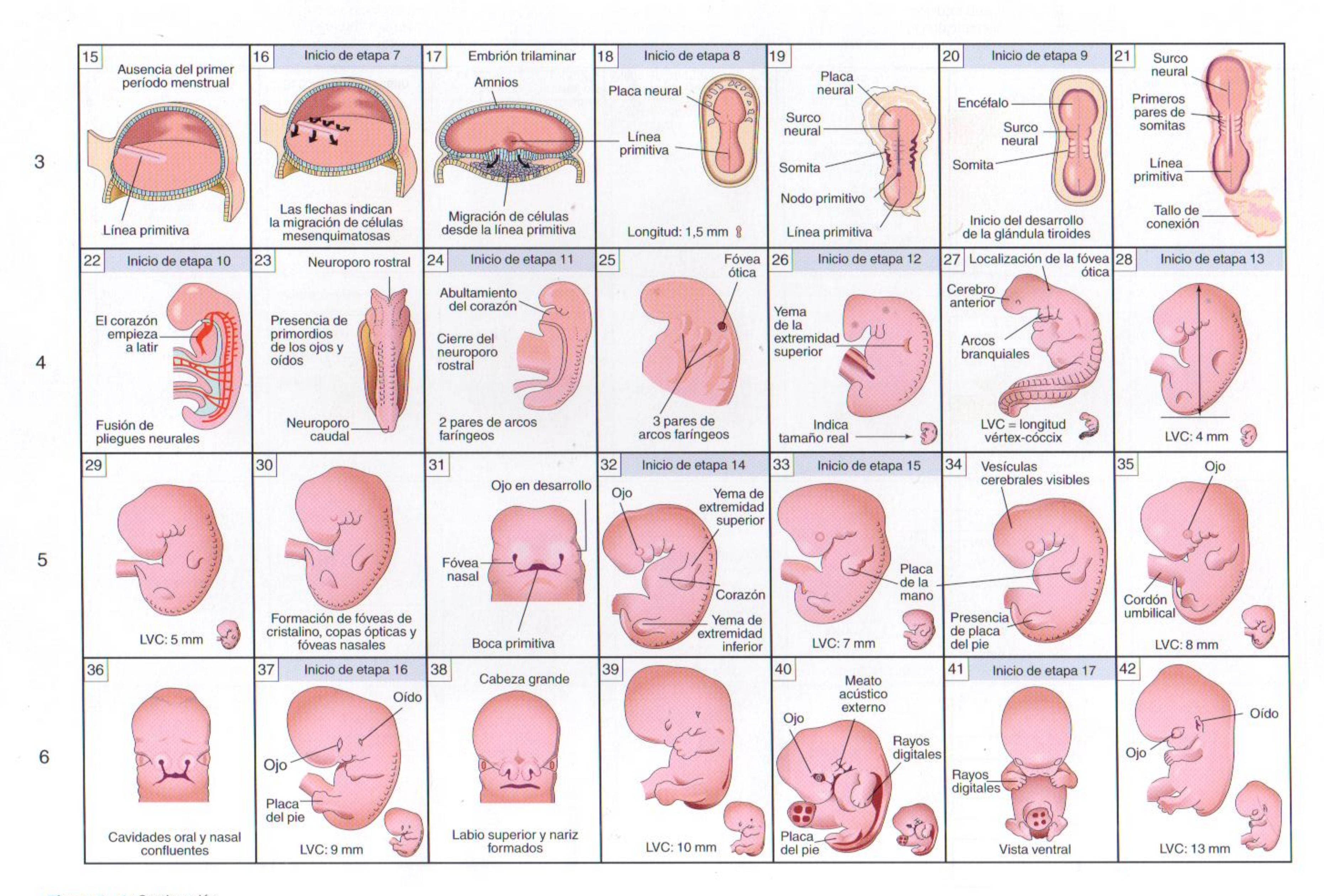


Figura 1 - 1. Continuación

Continúa en la página siguiente

CALENDARIO DEL DESARROLLO PRENATAL HUMANO
7 a 38 semanas

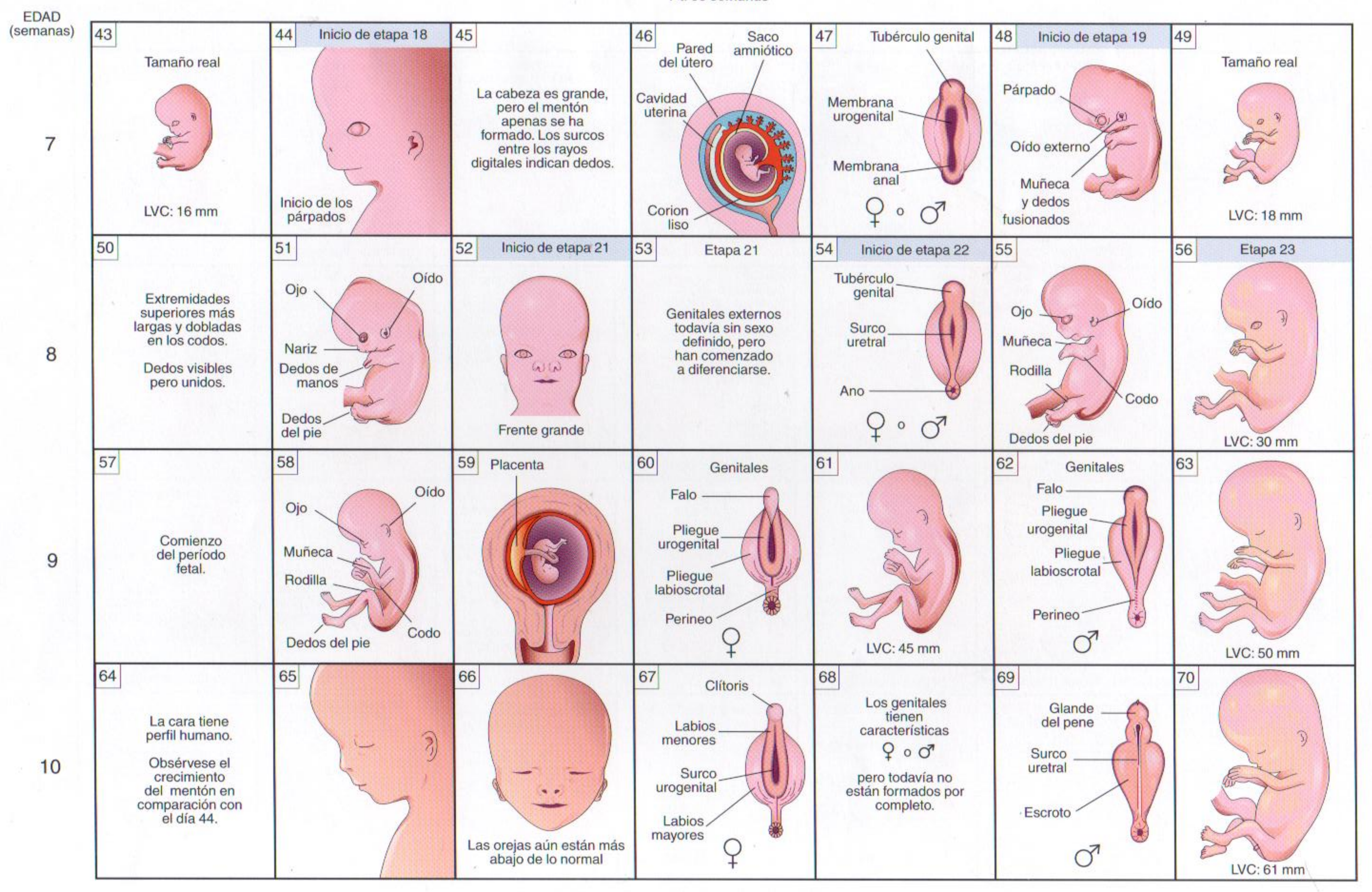


Figura 1 - 1. Continuación

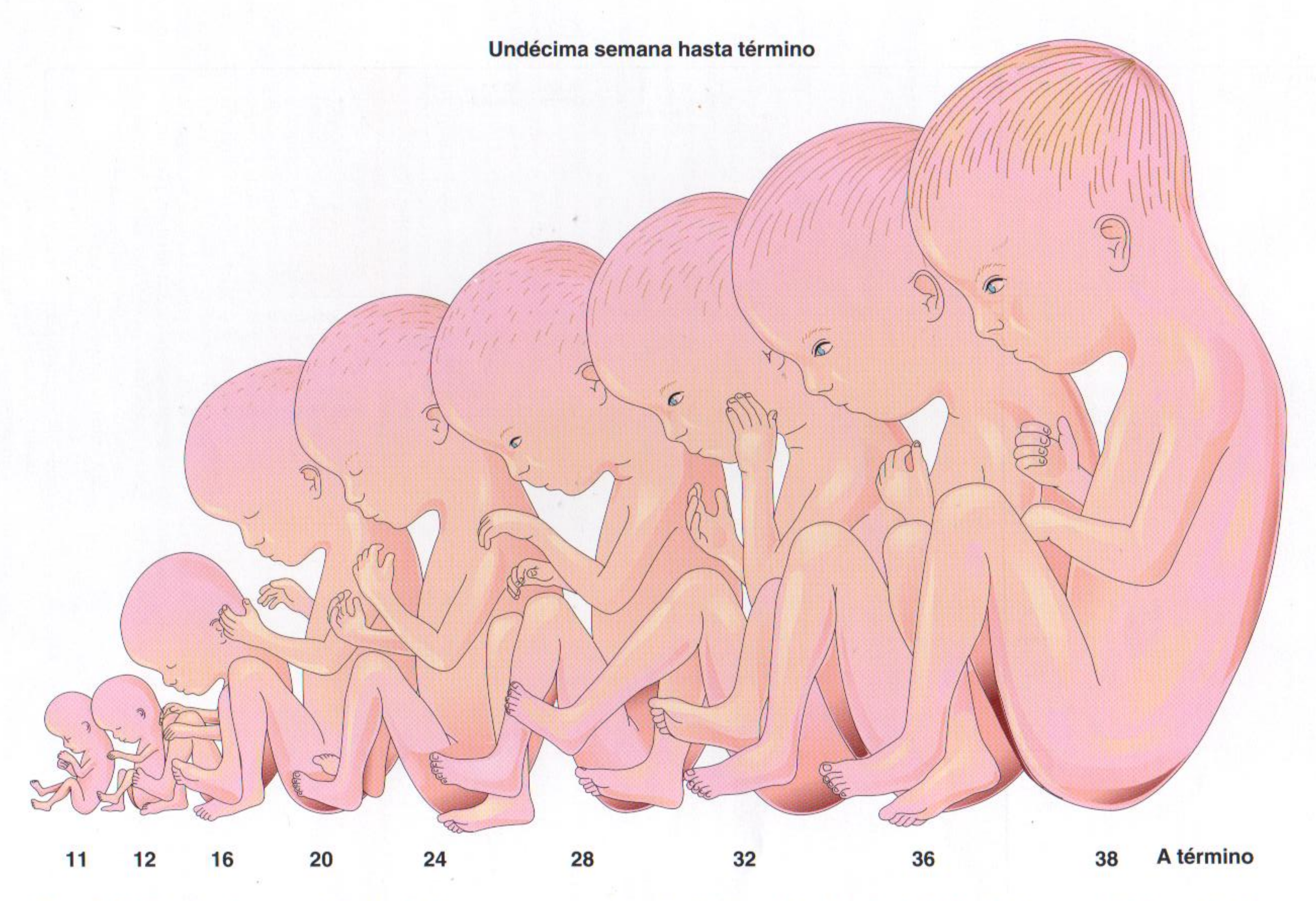


Figura 1 - 2. El período embrionario concluye al final de la octava semana; en ese momento están presentes los primordios de todas las estructuras esenciales. El período fetal, que abarca desde 9 semanas hasta el nacimiento, se caracteriza por el crecimiento y elaboración de estructuras. El sexo se puede distinguir claramente hacia las 12 semanas. Los fetos son viables 22 semanas después de la fecundación, pero sus posibilidades de sobrevivir no son buenas hasta que tienen varias semanas más de edad. Los fetos de edad comprendida entre 11 y 38 semanas mostrados tienen alrededor de la mitad de su tamaño real. Para mayor información, véase el Capítulo 6.

las primeras horas cruciales tras el nacimiento, sus posibilidades de vivir son, generalmente, buenas. El cuerpo en conjunto crece especialmente deprisa durante la lactancia; la longitud total aumenta casi la mitad y el peso suele triplicarse. Hacia el año de edad, la mayoría de los niños tiene entre seis y ocho dientes.

Infancia

La infancia o niñez es el período comprendido desde alrededor de los 13 meses y la pubertad (madurez sexual). Los dientes primarios (deciduos) siguen apareciendo y son posteriormente sustituidos por los dientes secundarios (permanentes). Durante la etapa inicial de la niñez existe osificación (formación de hueso) activa, pero a medida que el niño crece disminuye su ritmo de crecimiento corporal. Sin embargo, inmediatamente antes de la pubertad, el crecimiento se acelera: el denominado *brote prepuberal de crecimiento*.

Pubertad

La pubertad (L. *pubertas*, desarrollo de las características sexuales) es el período, generalmente entre las edades de 12 y 15 años en las niñas y 13 y 16 años en los niños, durante el cual se desarrollan las *características sexuales secundarias* y se adquiere la capacidad de reproducción sexual. Las etapas del desarrollo puberal siguen un modelo constante en cada persona y se definen por el desarrollo de características sexuales primarias y secundarias (aparición de vello púbico, mamas en mujeres y crecimiento de genitales externos en varones). La pubertad finaliza en las mujeres con el primer período menstrual o *menarquía*, el inicio de los ciclos o períodos menstruales. En los varones, este período termina cuando se producen espermatozoides maduros. La *edad legal de presunta pubertad* es de 12 años en niñas y de 14 en niños.

Adolescencia

La adolescencia (L. *adolescentia*) es el período comprendido entre alrededor de los 11 años y los 19 años de edad, y se caracteriza por una rápida maduración física y sexual. Se prolonga desde los primeros signos de madurez sexual –la aparición de pubes (vello púbico) o *desarrollo puberal*– hasta la adquisición de madurez física, mental y emocional. La *capacidad de reproducción se logra durante la adolescencia.* El ritmo general de crecimiento disminuye a medida que termina este período, pero se acelera el ritmo de crecimiento de algunas estructuras (p. ej., mamas femeninas y genitales masculinos).

Edad adulta

La edad adulta (L. *adultus*, crecido) –la adquisición de crecimiento y madurez completos– se alcanza por lo general entre las edades de 18 y 21 años. La osificación y el crecimiento finalizan prácticamente al inicio de este período, entre los 21 y 25 años. Posteriormente, los cambios del desarrollo se producen con gran lentitud.

Importancia de la embriología

De manera literal, el término **embriología** significa estudio de los embriones; sin embargo, este vocablo se refiere generalmente al desarrollo prenatal del embrión y del feto. La **anatomía del desarrollo** es el campo de la embriología que se ocupa de los cambios que sufren las células, tejidos, órganos y cuerpo en conjunto desde la célula germinal de cada progenitor hasta el adulto resultante. El desarrollo prenatal es más rápido que el posnatal y comporta modificaciones más llamativas; no obstante, los mecanismos de desarrollo de ambos períodos son similares.

La **teratología** (Gr. *teratos*, monstruo) es la división de la embriología y la anatomía patológica que trata del desarrollo anómalo (anomalías congénitas). Esta *rama de la embriología* se relaciona con los diversos factores genéticos o ambientales que alteran el desarrollo normal y producen los defectos congénitos (véase Capítulo 8).

Embriología:

- Llena el vacío entre el desarrollo prenatal y la obstetricia, medicina perinatal, pediatría y anatomía clínica.
- Proporciona conocimientos acerca del comienzo de la vida humana y las modificaciones que se producen durante el desarrollo prenatal.
- Resulta de utilidad en la práctica para ayudar a comprender las causas de las variaciones en la estructura humana.
- Aclara la anatomía macroscópica y explica el modo en que se desarrollan las relaciones normales y anómalas.

El conocimiento que tienen los médicos acerca del desarrollo normal de los motivos de anomalías es necesario para proporcionar al embrión y al feto la mayor posibilidad de desarrollarse con normalidad. Gran parte de la obstetricia moderna incluye la denominada **embriología aplicada.** Los temas embriológicos de interés especial para los obstetras son la ovulación, el transporte del ovocito y espermatozoide, la fecundación, la implantación, las relaciones materno-fetales, la circulación fetal, los períodos críticos del desarrollo y las causas de anomalías congénitas. Además de cuidar a la madre, los médicos protegen la salud del embrión y del feto. *La importancia de la embriología es obvia para los pediatras*, ya que algunos de sus pacientes presentan anomalías congénitas derivadas de un desarrollo erróneo, como hernia diafragmática, espina bífida y cardiopatías congénitas.

Las anomalías del desarrollo causan la mayoría de las muertes durante la lactancia. Resulta esencial conocer el desarrollo estructural y funcional para comprender los cambios fisiológicos que se producen durante el período neonatal y para ayudar a los fetos y niños que sufren. Los adelantos quirúrgicos, especialmente en los grupos de edad fetal, perinatal y pediátrica, han hecho que el conocimiento del desarrollo humano tenga una mayor importancia clínica. *En la actualidad es posible el tratamiento quirúrgico del feto.* El reconocimiento y la corrección de la mayoría de los trastornos congénitos dependen del conocimiento del desarrollo normal y de los trastornos que puede sufrir. Asimismo, la comprensión y corrección de la mayoría de las anomalías congénitas y sus causas permite a los médicos, dentistas y otros especialistas explicar el fundamento teórico del desarrollo de anomalías, despejando con frecuencia los sentimientos de culpa de los padres.

Los médicos y otros profesionales sanitarios que conocen las anomalías frecuentes y su fundamento embriológico afrontan situaciones excepcionales con seguridad más que con sorpresa. Por ejemplo, cuando se sabe que la arteria renal representa solamente uno de los distintos vasos que irrigan originariamente el riñón embrionario, se pueden

comprender y no son inesperadas las frecuentes variaciones del número y disposición de tales vasos.

Evolución histórica

«Si he visto más, ha sido situándome en los hombros de gigantes.»

SIR ISAAC NEWTON, MATEMÁTICO INGLÉS, 1643-1727

Esta afirmación, realizada hace más de 300 años, pone de relieve que cada nuevo estudio de un problema se apoya en los cimientos del conocimiento establecido por investigadores anteriores. Las teorías de cada época histórica ofrecen explicaciones basadas en el conocimiento y experiencia de los investigadores de tal período. A pesar de que no se deben considerar como finales, deberíamos apreciar, en lugar de despreciar, sus ideas. La humanidad ha estado siempre interesada en conocer su origen, desarrollo y nacimiento, y el motivo por el que algunas personas se desarrollan de forma anómala. Los antiguos, llenos de curiosidad, elaboraron numerosas respuestas a estos interrogantes.

Conceptos antiguos de embriología humana

Los egipcios del Reino Antiguo, alrededor del año 3000 a. C., conocían métodos de incubación de huevos de pájaro, pero no dejaron ningún registro. *Akhnaton (Amenofis IV)* alabó al dios solar, *Aton*, como creador del *germen* en la mujer, creador de la *semilla* en el varón y dador de vida al hijo en el cuerpo de su madre. Los antiguos egipcios creían que el alma entraba en el niño a través de la placenta durante el nacimiento.

Se estima que en el año 1416 a. C. se escribió un breve *tratado sánscrito sobre embriología* antigua hindú. Esta obra hindú, llamada **Garbha Upanishad,** describe ideas antiguas sobre el embrión. Afirma:

> Por medio de la conjugación de sangre y semen se origina el embrión. Durante el período favorable para la concepción, después del coito, se convierte en *Kalada* (embrión de un día de edad). Tras permanecer siete noches, se convierte en una vesícula. En una quincena se transforma en una masa esférica. Después de un mes, se torna en una masa firme. Transcurridos dos meses, se forma la cabeza. Al cabo de tres meses, aparecen las regiones de las extremidades.

Los **eruditos griegos** realizaron muchas aportaciones importantes a la ciencia de la embriología. Los primeros estudios embriológicos de los que se tiene constancia aparecen en los libros de **Hipócrates de Cos,** el famoso médico griego (alrededor de 460-377 a. C.), que muchos consideran el **padre de la medicina.** Para comprender cómo se desarrolla el embrión humano, este autor recomendó:

> Tome 20 huevos o más y deje que sean incubados por dos o más gallinas. A continuación, retire un huevo cada día desde el segundo hasta el de la rotura del cascarón, rómpalo y examínelo. Descubrirá exactamente lo que digo, ya que la naturaleza del pájaro se puede relacionar con la del hombre.

Aristóteles de Stagira (alrededor de 384-322 a. C.), un filósofo y científico griego, escribió un tratado sobre embriología en el que describía el desarrollo del pollo y de otros embriones. Se considera que este autor es el **fundador de la embriología,** a pesar de que promovió la idea que el embrión se desarrollaba a partir de una masa informe que describió como «una semilla menos perfeccionada de forma completa con un alma nutritiva y todas las partes del organismo». Según él, este embrión surgía de la sangre menstrual tras la activación por el semen masculino.

Claudius Galeno (alrededor de 130-201), un médico y científico griego instalado en Roma, redactó un libro titulado *Sobre la formación del feto*, en el que describía el desarrollo y la nutrición fetales, y las estructuras que en la actualidad denominamos alantoides, amnios y placenta.

El **Talmud** contiene referencias a la formación del embrión. El médico hebreo Samuel-el-Yehudi, que vivió durante el siglo II después de Cristo, describió seis etapas en la formación del embrión a partir de «algo enroscado y sin forma» hasta un «niño cuyos meses han finalizado». Los estudiosos del Talmud creían que los huesos y los tendones, las uñas, la médula de la cabeza y el blanco de los ojos procedían del padre «que siembra el blanco», mientras que la piel, carne, sangre y pelo lo hacían de la madre «que planta lo rojo». Estas interpretaciones concordaban con las enseñanzas de Aristóteles y Galeno (Needham, 1959).

Embriología en la Edad Media

El avance de la ciencia fue lento durante el período medieval y conocemos pocos puntos importantes de investigación embriológica durante esta época. El **Corán** o **Quran** (siglo VII), libro sagrado de los musulmanes, indica que los seres humanos se producen a partir de una mezcla de secreciones del varón y la mujer. Se citan varias referencias sobre la creación de un ser humano a partir de una *nutfa* (gota pequeña). También afirma que el organismo resultante se establece en la matriz como una semilla seis días después de su comienzo. También se hace referencia al aspecto similar a una sanguijuela del embrión inicial. Posteriormente se comenta que el embrión se asemeja a una «sustancia masticada».

Constantino el Africano de Salerno (alrededor de 1020-1087) escribió un tratado conciso titulado *De humana natura*. Este autor proporcionó a Occidente un gran número de textos clásicos legibles en latín a través de numerosas traducciones de eruditos griegos, romanos y árabes. Constantino el Africano describió la composición y desarrollo secuencial del embrión en relación con los planetas y cada mes del embarazo, un concepto desconocido en la antigüedad. Los estudiosos medievales se desviaron en escasa medida de la teoría de Aristóteles, que afirmaba que el embrión procedía de la sangre menstrual y del semen. Debido a la falta de conocimientos, las ilustraciones del feto en el útero representaban con frecuencia a un lactante totalmente desarrollado jugueteando en el seno materno (Figura 1-3).

El Renacimiento

Leonardo da Vinci (1452-1519) realizó dibujos exactos de disecciones del útero en gestación con un feto (Figura 1-4). Este autor introdujo un enfoque cuantitativo en la embriología al realizar mediciones del crecimiento prenatal.

Se ha afirmado que la revolución embriológica comenzó con la publicación del libro de Harvey *De Generatione*

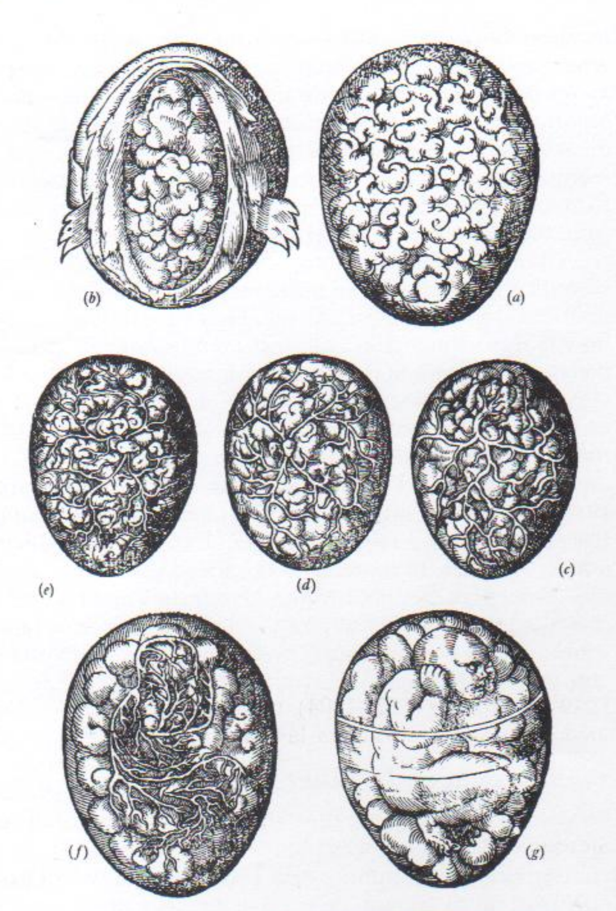


Figura 1 - 3. Ilustraciones de *De Conceptu et Generatione Hominis* (1554) de Jacob Rueff, que muestra el desarrollo del feto a partir de un coágulo de sangre y semen en el útero (tomado de Needham J: A History of Embriology. Cambridge University Press, 1934; con permiso de *Cambridge University Press,* Inglaterra). Esta teoría se basaba en las enseñanzas de Aristóteles y perduró hasta finales del siglo XVIII.

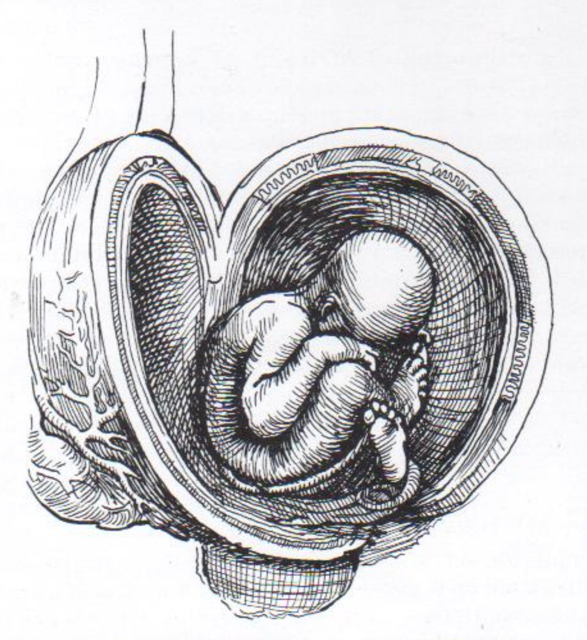


Figura 1 - 4. Reproducción de un dibujo de Leonardo da Vinci realizado en el siglo XV y que muestra un feto en un útero seccionado y abierto.

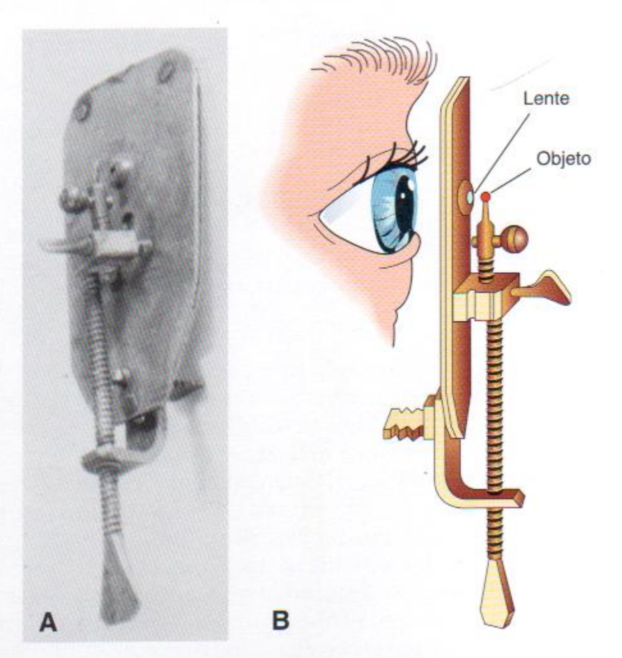


Figura 1 - 5. *A,* Fotografía de un microscopio de Leeuwenhoek de 1673. *B,* Dibujo lateral que ilustra la utilización de este microscopio primitivo. El objeto se mantenía enfrente de la lente en el extremo de la varilla corta y se empleaba el sistema de rosca para ajustarlo bajo la lente.

Animalium en 1651. Harvey creía que, tras penetrar en la matriz o útero, la semilla masculina se transformaba en una sustancia similar a un huevo a partir de la cual se desarrollaba el embrión. **William Harvey** (1578-1657) recibió una fuerte influencia de uno de sus profesores en la Universidad de Padua, **Fabricius de Aquapendente,** un anatomista y embriólogo italiano que fue el primero en estudiar embriones de distintas especies animales. Harvey examinó embriones de pollo con lentes simples y realizó muchas observaciones nuevas. También estudió el desarrollo del corzo; sin embargo, al no poder observar etapas iniciales del desarrollo, concluyó que los embriones eran secretados por el útero. **Girolamo Fabricius** (1537-1619) escribió dos tratados de gran importancia sobre embriología, entre ellos el titulado *De Formato Foetu* (El feto formado), que incluía abundantes ilustraciones de embriones y fetos en distintas etapas de su desarrollo.

Los primeros microscopios eran sencillos, pero abrieron un nuevo y emocionante campo de observación. En 1672, **Regnier de Graaf** observó pequeñas cámaras en el útero de conejas y concluyó que no podían haber sido secretadas por el útero, afirmando que debían proceder de unos órganos que denominó *ovarios.* Sin duda, las pequeñas cámaras descritas por de Graaf eran blastocistos (véase Figura 1-1). También describió folículos ováricos vesiculares que en ocasiones aún se llaman *folículos de De Graaf* en su honor.

Marcello Malpigio, al estudiar lo que creyó eran huevos de gallina sin fecundar en 1675, observó embriones tempranos. Como consecuencia de ello, pensó que el huevo contenía un pollo en miniatura. Un joven estudiante de Medicina de Leiden, **Johan Ham van Arnheim,** y su compatriota, **Anton van Leeuwenhoek,** utilizando un microscopio perfeccionado en 1677 (Figura 1-5) observaron por primera vez espermatozoides (Gr. *sperma*, semilla + *zōon*, animal) humanos. No obstante, no comprendieron bien el

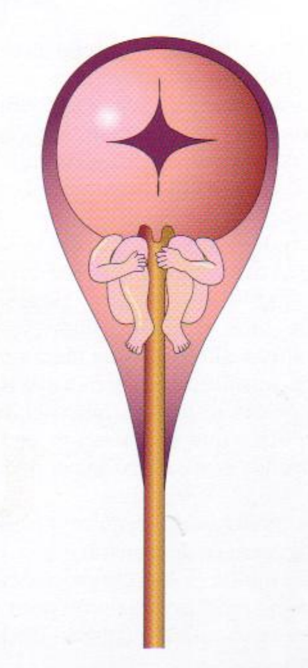


Figura 1 - 6. Copia de un dibujo de un espermatozoide realizado por Hartsoeker en el siglo XVII. Se pensaba que el ser humano diminuto de su interior aumentaba de tamaño cuando el espermatozoide penetraba en el óvulo. Otros embriólogos de esta época creían que el ovocito contenía un ser humano en miniatura que crecía cuando era estimulado por un espermatozoide.

papel del espermatozoide en la fecundación y creyeron que contenía un ser humano preformado en miniatura que aumentaba de tamaño al ser depositado en el aparato genital femenino (Figura 1-6).

Caspar Friedrich Wolff rechazó ambas versiones de la *teoría de la preformación* en 1759 después de observar el desarrollo de partes del embrión a partir de «glóbulos» (corpúsculos esféricos de pequeño tamaño). Este investigador examinó huevos sin incubar, pero no logró observar los embriones descritos por Malpigio. Propuso el *concepto de capa*, según el cual la división de lo que ahora denominamos cigoto produce capas de células (conocidas actualmente como disco embrionario) a partir de las cuales se desarrolla el embrión. Sus ideas constituyeron los cimientos de la *teoría de la epigenia*, que afirma que el desarrollo es consecuencia del crecimiento y diferenciación de células especializadas. Estos importantes descubrimientos aparecieron por primera vez en la tesis doctoral de Wolff, *Theoria Generationis*. También observó masas embrionarias de tejido que participaban parcialmente en el desarrollo de los sistemas urinario y genital –cuerpos y conductos wolffianos– conocidos hoy como mesonefros y conductos mesonéfricos, respectivamente (véase Capítulo 13).

La controversia acerca de la preformación finalizó en 1775 cuando **Lazaro Spallanzani** demostró que tanto el óvulo como el espermatozoide son necesarios para comenzar el desarrollo de un nuevo individuo. A partir de sus experimentos, como la inseminación artificial en perros, concluyó que el espermatozoide constituía el agente fecundador que iniciaba los procesos de desarrollo. **Heinrich Christian Pander** descubrió las tres capas germinativas del embrión, que denominó *blastodermo*. Publicó este descubrimiento en su tesis doctoral en 1817.

Etienne Saint Hilaire y su hijo **Isidore Saint Hilaire** efectuaron los primeros estudios importantes sobre anomalías del desarrollo en 1818. Llevaron a cabo experimentos que se diseñaron para producir anomalías congénitas en animales, iniciando lo que en la actualidad se conoce como *ciencia de la teratología*.

Karl Ernst Von Baer describió el ovocito en el folículo ovárico de una perra en 1827, unos 150 años después del descubrimiento del espermatozoide. También observó cigotos en división en el tubo uterino y blastocistos en el útero. Este autor aportó nuevos conocimientos acerca del origen de los tejidos y órganos a partir de las capas descritas anteriormente por Malpigio y Pander. *Von Baer formuló dos conceptos embriológicos importantes:* las etapas correspondientes del desarrollo embrionario y que las características generales preceden a las específicas. Sus importantes y trascendentales aportaciones han hecho que se le conozca como el *padre de la embriología moderna*.

Mattias Schleiden y **Theodor Schwann** lograron grandes adelantos en el campo de la embriología cuando *formularon la teoría celular* en 1839. Este concepto afirma que el cuerpo se compone de células y de productos celulares. La teoría celular pronto permitió determinar que el embrión se desarrolla a partir de una única célula, el *cigoto*, que sufre numerosas divisiones celulares a medida que se forman los tejidos y órganos del embrión.

Wilhelm His (1831-1904), un anatomista y embriólogo suizo, mejoró técnicas para la fijación, corte y tinción de tejidos, así como para reconstruir embriones. Su método de reconstrucción gráfica preparó el terreno para la actual producción de las imágenes de embriones tridimensionales, estereoscópicas y generadas por ordenador.

Inspirándose en el trabajo de His, **Franklin P. Mall** (1862-1917) comenzó a coleccionar embriones humanos para estudios científicos. La colección de Mall forma parte de la *Carnegie Collection* de embriones, que es conocida en todo el mundo. En la actualidad se encuentra en el *National Museum of Health and Medicine* del *Armed Forces Institute of Pathology* en Washington, DC (EE.UU.).

Wilhelm Roux (1850-1924) inició estudios innovadores sobre la fisiología del desarrollo en anfibios, que **Hans Spemann** (1869-1941) continuó posteriormente. *Spemann recibió el Premio Nobel en 1935* por su descubrimiento del fenómeno de la inducción primaria: cómo determina un tejido el destino de otro. Durante varias décadas, los científicos han intentado aislar las sustancias que se transmiten de un tejido a otro y que originan la inducción.

Robert G. Edwards y **Patrick Steptoe** llevaron a cabo uno de los avances más revolucionarios en la historia de la reproducción humana: la *técnica de fecundación in vitro*. Estos estudios originaron el nacimiento de Louise Brown en 1978, la primera «niña probeta». Desde entonces, casi un millón de parejas de todo el planeta que se consideraban infecundas han experimentado el milagro del nacimiento gracias a esta nueva técnica reproductiva.

Genética y desarrollo humano

En 1859, **Charles Darwin** (1809-1882), biólogo y científico evolucionista británico, publicó su libro *El origen de las especies*, en el que destacaba la naturaleza hereditaria de la variabilidad en los miembros de una especie como un factor importante en la evolución. **Gregor Mendel,** un monje austriaco, desarrolló los principios de la herencia en 1865, pero los médicos y biólogos no comprendieron su importancia en el estudio del desarrollo de los mamíferos durante muchos años.

Walter Flemming observó los cromosomas en 1878 y sugirió su posible función en la fecundación. En 1883, **Eduard von Beneden** observó que las células germinativas maduras tienen un número menor de cromosomas. También describió algunas características de la *meiosis*, el proceso por el cual se reduce el número de cromosomas en las células germinativas.

En 1902, **Sutton** y **Boveri** describieron de forma independiente que el comportamiento de los cromosomas durante la formación y fecundación de las células germinativas concordaba con los principios de la herencia propuestos por Mendel. Ese mismo año, **Garrod** describió la *alcaptonuria* como primer ejemplo de herencia mendeliana en el ser humano. Muchos genéticos consideran que Garrod es el *padre de la genética médica*. En poco tiempo se reconoció que el cigoto contiene toda la información genética necesaria para dirigir el desarrollo de un nuevo ser vivo.

Felix von Winiwarter publicó la primera observación de cromosomas humanos en 1912, indicando que existían 47 cromosomas en las células del organismo. En 1923, **Painter** concluyó que el número correcto era 48, una conclusión que disfrutó de una amplia aceptación hasta 1956, año en que **Joe Hin Tjio** y **Albert Levan** refirieron que solamente habían encontrado 46 cromosomas en las células embrionarias.

James Watson y **Francis Crick** descifraron la estructura molecular del ADN en 1953 y en el año 2000 se secuenció el *genoma humano*. Se ha descifrado la naturaleza bioquímica de los genes de los 46 cromosomas humanos.

Los estudios cromosómicos se utilizaron pronto en medicina de diversas formas, como en el diagnóstico clínico, cartografiado cromosómico y diagnóstico prenatal. Cuando se hubo establecido de manera firme el patrón cromosómico normal, fue obvio que algunas personas con anomalías congénitas contaban con un número anómalo de cromosomas. La demostración realizada por **Lejeune y colaboradores** en 1959 acerca de la presencia de 47 cromosomas en lugar de los 46 habituales en las células de su organismo de los lactantes con mongolismo (actualmente conocido como *síndrome de Down*) inauguró una nueva era en la genética médica. Hoy en día se sabe que las anomalías cromosómicas constituyen un motivo importante de anomalías congénitas y de muerte embrionaria (véase Capítulo 8).

Biología molecular del desarrollo humano

Los rápidos adelantos en el campo de la biología molecular han permitido aplicar técnicas sofisticadas (p. ej., *tecnología del ADN recombinante*, modelos quiméricos, ratones transgénicos y *manipulación de células madre*). Estas técnicas se utilizan en la actualidad de manera amplia en laboratorios de investigación para estudiar problemas tan diversos como la regulación génica de la morfogenia, la expresión temporal y regional de genes específicos y cómo se comprometen las células para formar las distintas partes del embrión. Por primera vez estamos comenzando a comprender cómo, cuándo y dónde se activan y expresan genes determinados en el embrión durante el desarrollo normal y anómalo. Se ha constatado que el *ácido retinoico endógeno* constituye una sustancia reguladora importante en el desarrollo embrionario. Al parecer, actúa como activador transcripcional de genes específicos que están implicados en el patrón de desarrollo embrionario.

El papel fundamental de los **genes que contienen homeocajas (HOX)** y otros factores moleculares para regular el desarrollo embrionario inicial está evolucionando rápidamente. En 1995 se otorgó el *Premio Nobel de Fisiología y Medicina* a **Edward Lewis, Christiane Nüsslein-Volhard** y **Eric Wieschaus** por su descubrimiento de los genes que controlan el desarrollo embrionario. Sus hallazgos están permitiendo comprender las causas de aborto espontáneo y de anomalías congénitas.

En 1997 **Ian Wilmut** y colaboradores clonaron el primer mamífero, la oveja **Dolly,** por medio de la transferencia de núcleos de células somáticas. Desde entonces se han clonado con éxito otros animales (ratón, vaca y cerdo) a partir de células adultas diferenciadas cultivadas. El interés en la clonación de humanos ha generado una controversia notable, debido a sus implicaciones sociales, éticas y legales. Además, se teme que la clonación podría comportar el nacimiento de niños con anomalías congénitas y enfermedades graves.

Las células madre embrionarias humanas son células pluripotenciales capaces de transformarse en distintos tipos celulares. El aislamiento y cultivo de células madre embrionarias humanas parece prometedor para el desarrollo de terapias moleculares como resultado de la secuenciación del genoma humano.

Términos descriptivos en embriología

En algunos casos se utilizan los equivalentes en castellano de las formas latinas estándar de los términos, por ejemplo, espermatozoide *(spermatozōon)*. Los epónimos más comunes de uso clínico aparecen entre paréntesis, como trompa uterina (trompa de Falopio). En anatomía y embriología se emplean varios términos relacionados con la posición y la dirección, y se hace referencia a distintos planos corporales. Todas las descripciones del adulto se basan en la suposición que el cuerpo se encuentra erecto, con las extremidades superiores a los lados y las palmas hacia delante (Figura 1-7*A*). Esta posición se conoce como **posición anatómica.** Los términos anterior o ventral y posterior o dorsal se utilizan para describir el frente o la parte posterior del cuerpo o extremidades y las relaciones entre sí de las estructuras internas del organismo. Cuando se describen embriones se emplean los vocablos dorsal y ventral (Figura 1-7*B*). Se usan los términos superior e inferior para indicar los niveles relativos de las distintas estructuras (véase Figura 1-7*A*). En los embriones se emplean craneal y caudal para aludir a las relaciones con la cabeza y la cola, respectivamente (Figura 1-7*B*). Las distancias desde la fuente o unión de la estructura se denominan proximal o distal. Por ejemplo, en la extremidad inferior la rodilla es proximal al tobillo y éste es distal a la rodilla.

El *plano mediano* o *medio* es un plano vertical imaginario que atraviesa longitudinalmente el cuerpo. Las secciones medianas dividen al organismo en mitades derecha e izquierda (Figura 1-7*C*). Los términos *lateral* y *medial* se refieren a las estructuras que están más lejos o más cerca del plano medio del cuerpo. Un *plano sagital* es cualquier plano vertical que pasa a través del organismo en paralelo al plano mediano (véase Figura 1-7*C*). Los planos sagitales reciben su nombre de la sutura sagital del cráneo (véase Capítulo 15), a la cual son paralelos. Un *plano transversal* u horizontal se refiere a cualquier plano que se encuentre a ángulos rectos con respecto a los planos medianos y coronal (véase Figura 1-7*D*). Un *plano* frontal (coronal) es cual-

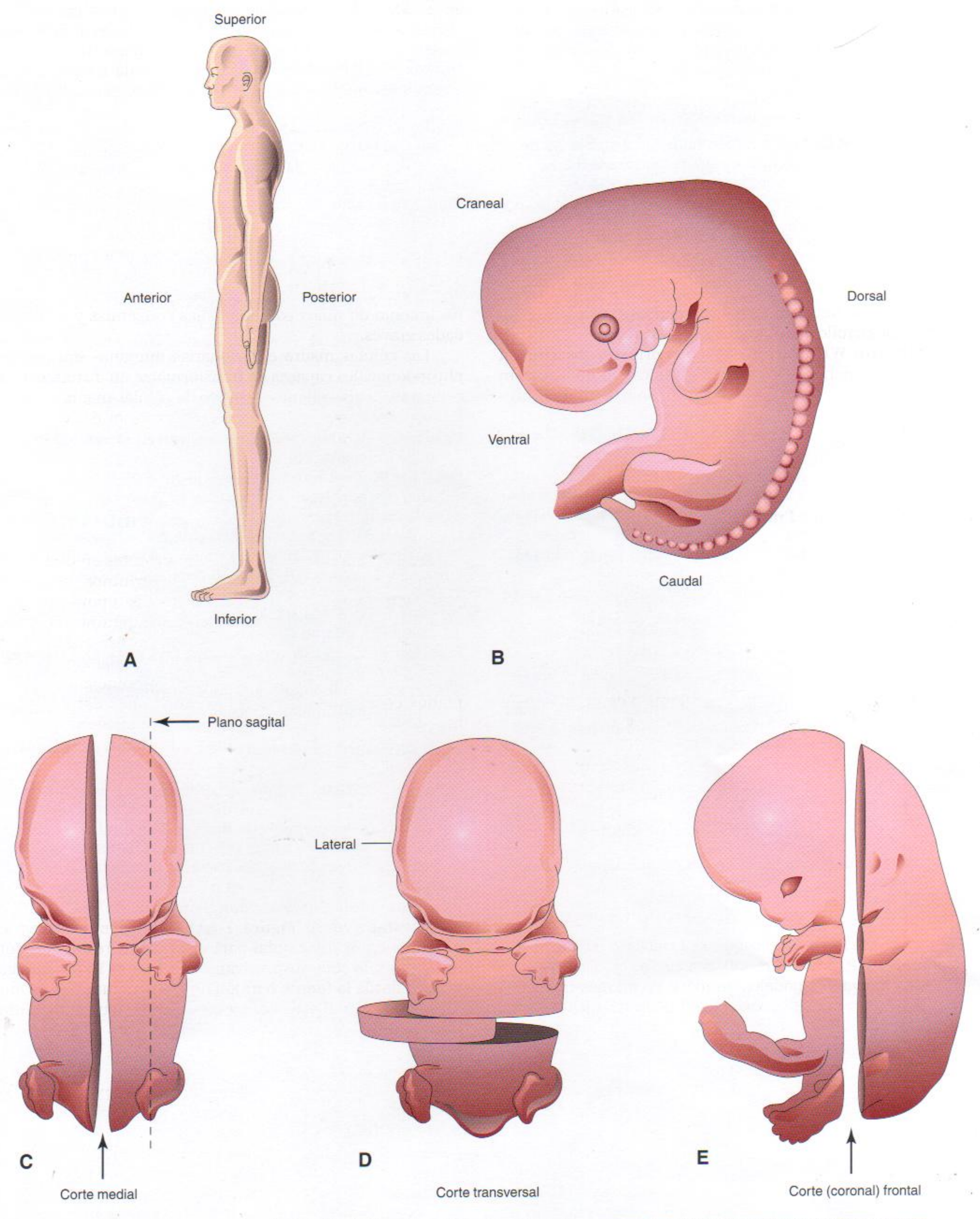


Figura 1 - 7. Dibujos que muestran los términos descriptivos de posición, dirección y planos corporales. *A,* Vista lateral de un adulto en posición anatómica. *B,* Vista lateral de un embrión de cinco semanas. *C* y *D,* Vistas ventrales de embriones de seis semanas. *E,* Vista lateral de un embrión de siete semanas. Para describir su desarrollo es necesario utilizar palabras que indiquen la posición de una parte en relación con otra, o con el cuerpo en su totalidad. Por ejemplo, la columna vertebral (raquis) se desarrolla en la parte dorsal del embrión y el esternón (hueso del pecho) lo hace de forma ventral en la parte ventral del embrión.

quier plano vertical que corte el plano medio en ángulo recto (véase Figura 1-7*E*) y divida al cuerpo en partes anterior o ventral y posterior o dorsal.

Problemas con orientación clínica

1. ¿Cómo se llama el embrión humano al comienzo de su desarrollo? ¿Por qué es un término adecuado? ¿Se podría denominar producto de la concepción?
2. ¿En qué se diferencian los términos producto de la concepción y aborto?
3. ¿Qué secuencia de fenómenos sucede durante la pubertad? ¿Son idénticos en varones y en mujeres? ¿Cuáles son las edades respectivas de la presunta pubertad en varones y mujeres?
4. ¿En qué difieren embriología y teratología? ¿Se pueden aplicar esos estudios a la práctica clínica?

El análisis de estos problemas aparece al final del libro.

Bibliografía y lecturas recomendadas

Aldhous P: Can they rebuild us? *Nature 410*:622, 2001.

Allen GE: Inducers and «organizers»: Hans Spemann and experimental embryology. *Pubbl Stn Zool Napoli 15*:229, 1993.

Alper J: Harnessing the power of stem cells. *Science 283*:1432, 1999.

Biggers JD: Arbitrary partitions of prenatal life. *Hum Reprod 5*:1, 1990.

Butler H, Juurlink BHJ: *An Atlas for Staging Mammalian and Chick Embryos.* Boca Raton, CRC Press, Inc, 1987.

Churchill FB: The rise of classical descriptive embryology. *Dev Biol (NY) 7*:1, 1991.

Dunstan GR (ed): *The Human Embryo. Aristotle and the Arabic and European Traditions.* Exeter, University of Exeter Press, 1990.

Futterman LG, Lemberg L: The mysteries of the human genome uncovered — medicine changed forever. *Am J Crit Care 10*:125, 2001.

Gasser R: *Atlas of Human Embryos.* Hagerstown, Harper & Row, 1975.

Gilbert SF: *Developmental Biology*, 6th ed. Sunderland, Sinauer Associates, 2000.

Green RM: *The Human Embryo Research Debates: Bioethics in the Vortex of Controversy.* Oxford, Oxford University Press, 2001.

Hopwood N: Producing development: The anatomy of human embryos and the norms of Wilhelm His. *Bull Hist Med 74*:29, 2000.

Horder TJ, Witkowski JA, Wylie CC (eds): *A History of Embryology.* Cambridge, Cambridge University Press, 1986.

Jasny BR, Kennedy D (eds): The human genome. *Science 291*:1153, 2001.

Kohl F, von Baer KE: 1792–1876. Zum 200. Geburtstag des «Vaters der Embryologie.» *Dtsch Med Wochenschr 117*:1976, 1992.

Meyer AW: *The Rise of Embryology.* California, Stanford University Press, 1939.

Moore KL: A scientist's interpretation of references to embryology in the Qur'an. *JIMA 18*:15, 1986.

Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embryology*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Murillo-Gonzalés J: Evolution of embryology: a synthesis of classical, experimental, and molecular perspectives. *Clin Anat 14*:158, 2001.

Needham J: *A History of Embryology*, 2nd ed. Cambridge, Cambridge University Press, 1959.

O'Rahilly R: One hundred years of human embryology. *In* Kalter H (ed): *Issues and Reviews in Teratology*, vol 4. New York, Plenum Press, 1988.

O'Rahilly R, Müller F: *Developmental Stages in Human Embryos.* Washington, DC, Carnegie Institution of Washington, 1987.

Orkin SH, Morrison SJ: Stem-cell competition. *Nature 415*:25, 2002.

Persaud TVN: *A History of Anatomy: The Post-Vesalian Era.* Springfield, Charles C Thomas, 1997.

Pinto-Correia C: *The Ovary of Eve: Egg and Sperm and Preformation.* Chicago, University of Chicago Press, 1997.

Shiota K: Development and intrauterine fate of normal and abnormal human conceptuses. *Cong Anomalies 31*:67, 1991.

Slack J: *Essential Developmental Biology.* Oxford, Blackwell Science, 2001.

Solter D, Gearhart J: Putting stem cells to work. *Science 283*:468, 1999.

Streeter GL: Developmental horizons in human embryos. Description of age group XI, 13 to 20 somites, and age group XII, 21 to 29 somites. *Contrib Embryol Carnegie Inst 30*:211, 1942.

2

El comienzo del desarrollo del ser humano: *primera semana*

Quien ve crecer las cosas desde el inicio tendrá
la mejor visión de ellas

ARISTÓTELES, 384-322 a. C.

El desarrollo humano comienza con la fecundación cuando un gameto masculino o espermatozoide se une con un gameto femenino u ovocito (óvulo) para formar una única célula: el **cigoto.** Esta célula totipotencial de gran especialización constituye el inicio de cada uno de nosotros como individuos únicos. El cigoto, visible a simple vista como una mota diminuta, contiene cromosomas y genes (unidades de información genética) que proceden de la madre y del padre. El cigoto unicelular se divide numerosas veces y se transforma progresivamente en un ser humano multicelular mediante división, migración, crecimiento y diferenciación celulares.

Aunque el desarrollo comienza con la fecundación, en la medicina clínica las etapas y duración del embarazo se calculan a partir del comienzo del *último período menstrual normal* o fecha de la última regla (FUR) de la madre, alrededor de 14 días antes de la concepción (véase Figura 1-1). A pesar de que se denomina *edad de la gestación,* este método estima en exceso la edad en unas dos semanas, porque el embrión no inicia su implantación en el útero hasta unos 20 días después del FUR. Sin embargo, la edad gestacional (menstrual) se utiliza ampliamente en la práctica clínica porque suele resultar sencillo determinar el comienzo de la FUR. Antes de describir el inicio del desarrollo, se revisarán la gametogenia y el sistema reproductor femenino.

Gametogenia

El espermatozoide y el ovocito, los gametos masculino y femenino, son células sexuales muy especializadas. Contienen la mitad del número de cromosomas (número haploide) presente en las células somáticas (del cuerpo). El número de cromosomas se reduce durante la **meiosis,** un tipo especial de división que ocurre durante la gametogenia. Este proceso madurativo se denomina **espermatogenia** en varones y **ovogenia** en mujeres (Figura 2-1). La historia de la formación de los gametos masculinos y femeninos es diferente, pero la secuencia es la misma. Lo que difiere entre ambos sexos es el momento en el que suceden los fenómenos durante la meiosis.

La **gametogenia** *(formación de gametos)* es el proces8o de formación y desarrollo de células generativas especializadas: **gametos** (Gr., *gamete,* esposa; *gametes,* esposo). Este proceso, en el que participan los cromosomas y el citoplasma de los gametos, *prepara a dichas células sexuales para la fecundación.* Durante la gametogenia se reduce a la mitad el número de cromosomas y se modifica la forma de las células. Un cromosoma se define por la presencia de un *centrómero:* la parte estrecha de un cromosoma. Con anterioridad a la replicación del ADN en la fase *S* del ciclo celular, los cromosomas existen como *cromosomas de cromátida única.* Una cromátida está formada por cadenas paralelas de ADN. Después de dicha replicación, los cromosomas aparecen como *cromosomas de cromátida doble.*

Meiosis

La meiosis es un tipo especial de *división celular que conlleva dos divisiones celulares meióticas;* tiene lugar únicamente en las células germinativas (Figura 2-2). Las células germinales diploides originan *gametos* haploides (espermatozoides y ovocitos).

La **primera división meiótica** es una *división de reducción* debido a que disminuye el número de cromosomas de diploide (Gr., doble) a haploide (Gr., sencillo) mediante la formación de pares de cromosomas homólogos en la profase y su separación en la anafase. Los *cromosomas homólogos* (uno de cada padre) se emparejan durante la profase y se segregan en la anafase, migrando un representante de cada par a cada polo del huso meiótico. Los cromosomas homólogos son pares de cromosomas y cada uno se hereda de cada progenitor. En esta fase son *cromosomas de cromátida doble.* Los cromosomas X e Y no son homólogos, pero disponen de segmentos homólogos en los extremos de sus brazos cortos y sólo se aparean en dichas regiones. Al finalizar la primera división meiótica, cada nueva célula formada (espermatocito secundario u ovocito secundario) tiene un *número cromosómico haploide* (cromosomas de cromátida doble), es decir, la mitad del número de cromosomas de la célula progenitora (espermatocito primario u ovocito primario). Esta separación o disyunción de los cromosomas homólogos apareados es la *base física de la segregación:* la separación de los genes alélicos durante la meiosis.

La **segunda división meiótica** se produce a continuación de la primera sin una interfase normal (es decir, sin una etapa intermedia de replicación del ADN). Cada cromosoma se divide y cada mitad, o **cromátida,** se acerca a un polo distinto; por consiguiente, el número haploide de cromosomas (23) se mantiene y cada célula hija formada cuenta con el número cromosómico haploide reducido, con un representante de cada par de cromosomas (en este momento un **cromosoma de cromátida única**). La segunda división meiótica es semejante a una mitosis normal, salvo que el número de cromosomas de la célula que sufre dicha división es haploide.

Importancia de la meiosis

Meiosis:

- Asegura la *constancia del número de cromosomas* de generación en generación mediante la reducción del número de diploide a haploide y la consiguiente producción de gametos haploides.
- Permite la *distribución aleatoria de cromosomas maternos y paternos en los gametos.*
- Recoloca segmentos de cromosomas maternos y paternos a través del *entrecruzamiento de segmentos cromosómicos,* lo que mezcla los genes y *produce la recombinación del material genético.*

Gametogenia anómala

Las alteraciones de la meiosis durante la gametogenia, como la **no disyunción** (Figura 2-3) originan la formación de *gametos con anomalías cromosómicas.* Si participan en la fecundación, estos gametos con anomalías del número cromosómico producen un desarrollo anómalo, como el que tiene lugar en niños con *síndrome de Down* (véase Capítulo 8).

Espermatogenia

La espermatogenia es la secuencia de acontecimientos a través de los cuales las espermatogonias se transforman en **espermatozoides maduros.** Este proceso madurativo comienza en la pubertad (13 a 16 años) y continúa hasta edades avanzadas. El número de **espermatogonias,** que han estado latentes en los túbulos seminíferos de los

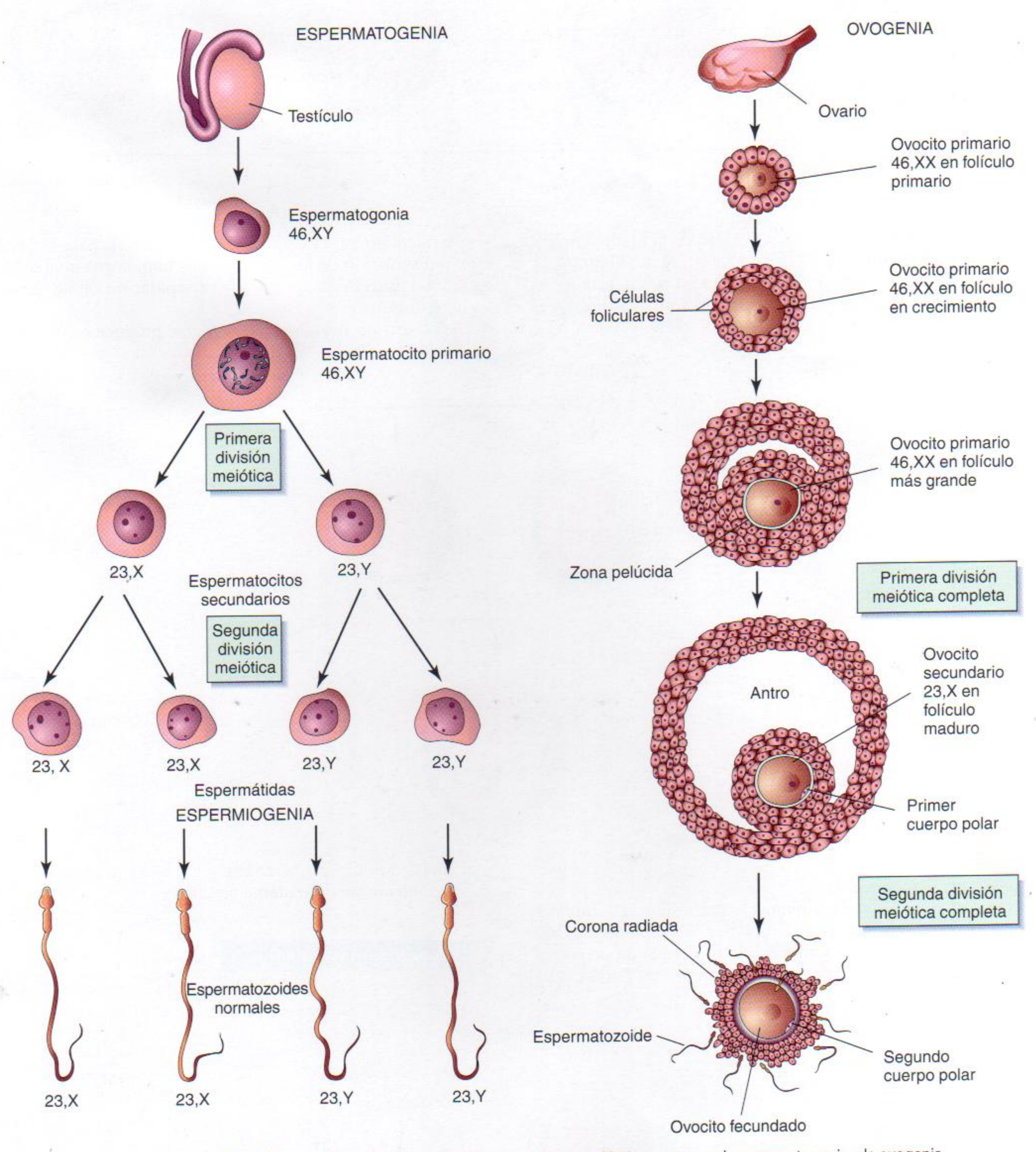


Figura 2 - 1. Gametogenia normal: conversión de células germinales en gametos. Los dibujos comparan la espermatogenia y la ovogenia. Las ovogonias no aparecen en esta figura debido a que se diferencian en ovocitos primarios antes del nacimiento. En cada etapa se muestra el complemento cromosómico de las células germinales. La cifra designa el número total de cromosomas, incluyendo el(los) cromosoma(s) sexual(es), que se muestra tras la coma. Nota: 1) después de las dos divisiones meióticas, el número diploide de cromosomas, 46, se reduce al número haploide, 23; 2) a partir de un espermatocito primario se forman cuatro espermatozoides, mientras que la maduración de un ovocito primario origina solamente un ovocito maduro; 3) el citoplasma se conserva durante la ovogenia para formar una gran célula, el ovocito maduro. Los cuerpos polares son células no funcionales de pequeño tamaño que finalmente degeneran.

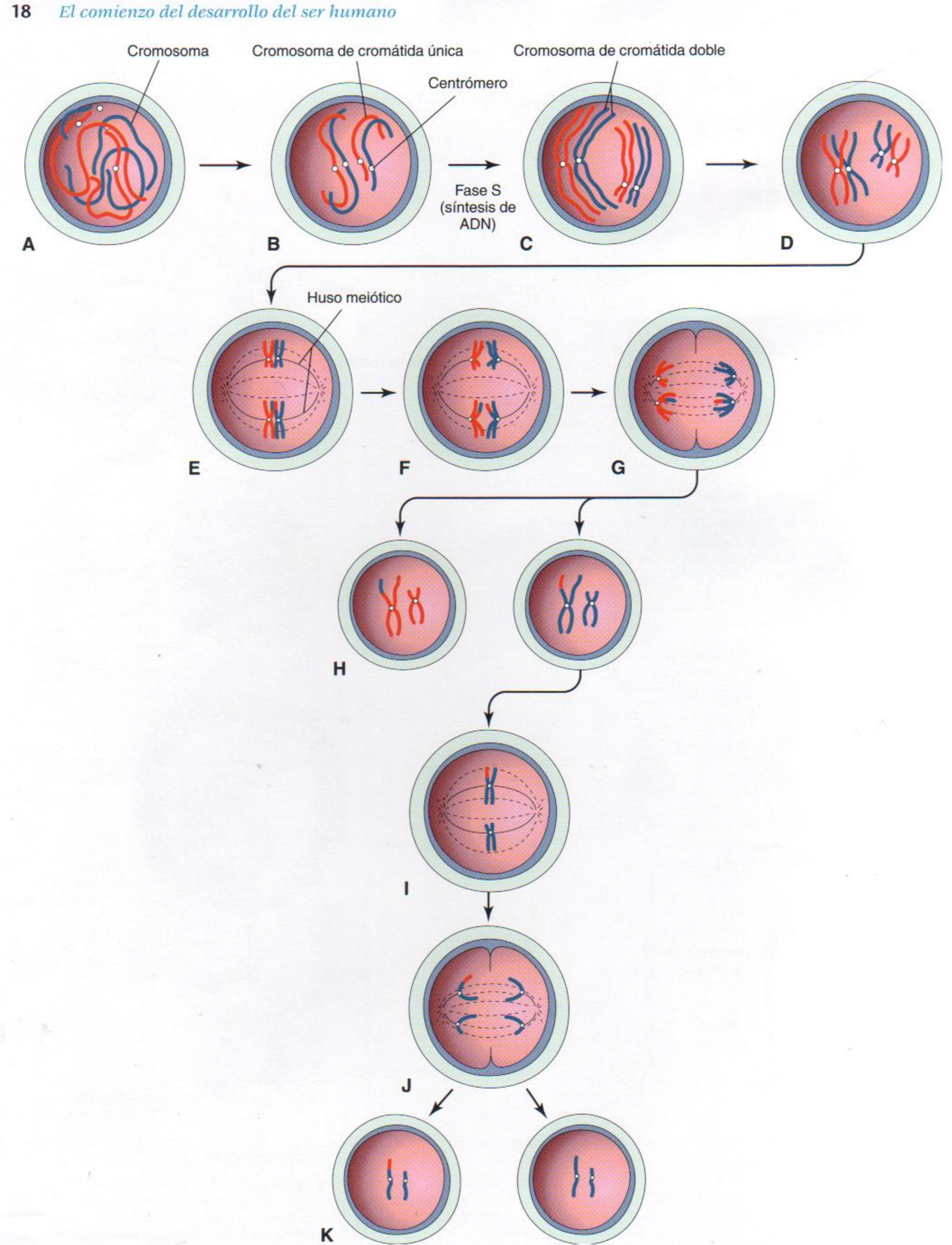


Figura 2 - 2. Diagrama de la meiosis. Se muestran dos pares de cromosomas. *A* a *D,* Etapas de la profase de la primera división meiótica. Los cromosomas homólogos se acercan entre sí y forman parejas; cada miembro del par está formado por dos cromátidas. Observe el entrecruzamiento único entre un par de cromosomas que comporta el intercambio de segmentos de cromátidas. *E,* Metafase. Los dos componentes de cada par se orientan en el huso meiótico. *F,* Anafase. *G,* Telofase. Los cromosomas migran a polos opuestos. *H,* Distribución de los cromosomas de los padres al final de la primera división meiótica. *I* a *K,* Segunda división meiótica. Es semejante a la mitosis excepto que las células son haploides.

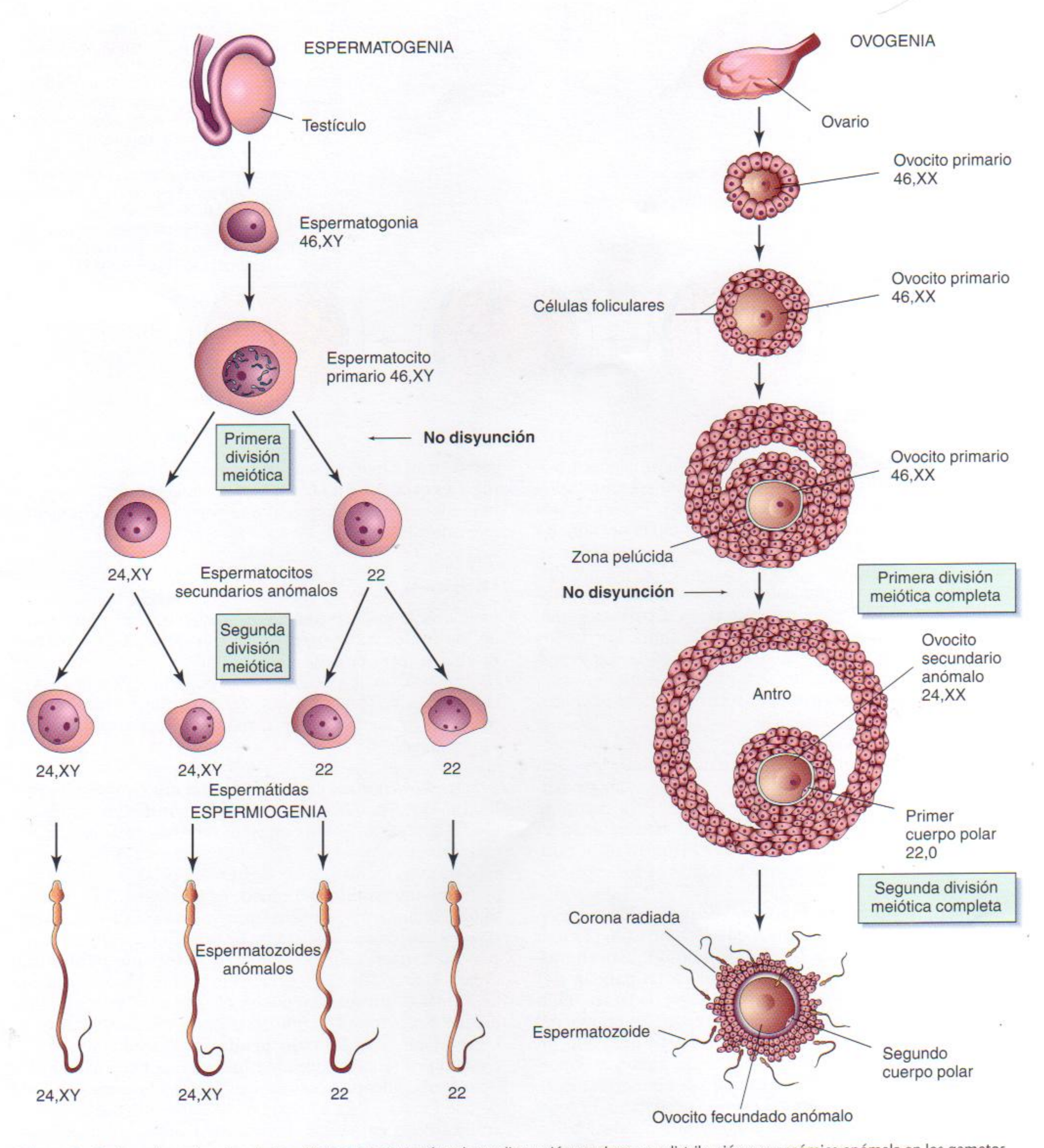


Figura 2 - 3. Gametogenia anómala. Los dibujos muestran cómo la no disyunción produce una distribución cromosómica anómala en los gametos. A pesar de que se presenta la no disyunción de los cromosomas sexuales, puede ocurrir una deficiencia similar en los autosomas. Cuando la no disyunción se produce durante la primera división meiótica de la espermatogenia, un espermatocito secundario contiene 22 autosomas más un cromosoma X o Y, y el otro dispone de 22 autosomas y ningún cromosoma sexual. Del mismo modo, la no disyunción durante la ovogenia puede dar lugar a un ovocito con 22 autosomas y dos cromosomas X (como se muestra) o uno con 22 autosomas y ningún cromosoma sexual.

testículos desde la etapa fetal, comienza a aumentar en la pubertad. Después de varias divisiones mitóticas, las espermatogonias crecen y sufren cambios que las transforman en **espermatocitos primarios,** las células germinales de mayor tamaño de los túbulos seminíferos. Cada espermatocito primario sufre posteriormente una división de reducción –la *primera división meiótica*– para formar dos **espermatocitos secundarios** haploides, cuyo tamaño es,

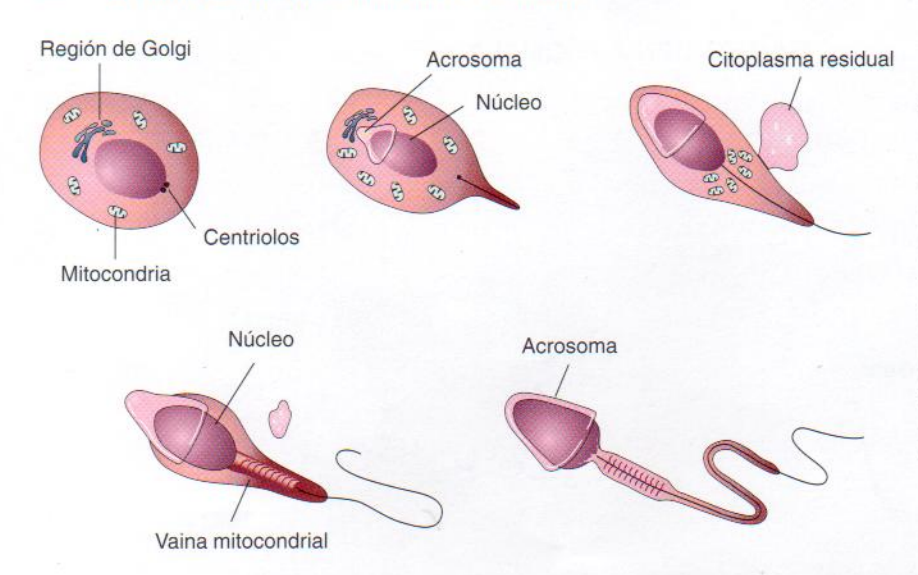


Figura 2 - 4. Dibujos de la espermiogenia, última fase de la espermatogenia. Durante este proceso, la espermátida redondeada se transforma en un espermatozoide alargado. Obsérvese la pérdida de citoplasma, desarrollo de la cola y formación del acrosoma. Este orgánulo, derivado de la región de Golgi de la espermátida, contiene enzimas que son liberadas al comienzo de la fecundación y colaboran en la penetración de la corona radiada y la zona pelúcida que rodean al ovocito secundario por el espermatozoide. Las mitocondrias se organizan extremo con extremo en forma de hélice compacta, formando una vaina mitocondrial tipo collar. Obsérvese que el citoplasma residual se elimina durante la espermiogenia.

aproximadamente, la mitad del de los espermatocitos primarios. A continuación, los espermatocitos secundarios sufren una *segunda división meiótica* para dar lugar a cuatro espermátidas haploides que tienen casi la mitad del tamaño de los espermatocitos secundarios. Las espermátidas se transforman gradualmente en cuatro espermatozoides maduros mediante un proceso conocido como **espermiogenia** (Figura 2-4). Todo el proceso de la espermatogenia, que incluye la espermiogenia, requiere alrededor de dos meses. Cuando la espermiogenia ha finalizado, los espermatozoides penetran en la luz de los túbulos seminíferos.

Las **células de Sertoli** que recubren dichos túbulos apoyan y nutren a las células germinales y es posible que participen en la regulación de la espermatogenia. Los espermatozoides se transportan de manera pasiva desde los túbulos seminíferos hasta el *epidídimo* (conectado a los testículos), en los que se almacenan y alcanzan la madurez funcional. El epidídimo es el conducto enrollado situado en el borde posterior del testículo (véase Figura 2-14). Continúa con el *conducto deferente,* que transporta a los espermatozoides a la uretra.

El **espermatozoide maduro** es una célula de gran movilidad que nada libremente y que está formado por una cabeza y una cola (Figura 2-5*A*). El **cuello del espermatozoide** es la zona de unión entre ambas. La **cabeza del espermatozoide** representa la mayor parte de su volumen y contiene el *núcleo haploide.* Los dos tercios anteriores del núcleo están cubiertos por el *acrosoma,* un orgánulo en forma de caperuza que contiene diversas enzimas importantes durante la fecundación. Cuando se liberan, las enzimas facilitan la penetración del espermatozoide en la corona radiada y la zona pelúcida durante la fecundación. La **cola del espermatozoide** está compuesta por tres segmentos: intermedio, principal y final (Figura 2-5*A*). La cola es responsable de la movilidad del espermatozoide que le permite desplazarse hasta el sitio de fecundación. La **zona intermedia de la cola** contiene mitocondrias, que aportan la adenosina trifosfato (ATP) necesaria para la actividad.

En la espermatogenia están implicados numerosos genes y factores moleculares. Por ejemplo, algunos estudios recientes indican que varias proteínas de la familia *Bcl-2* participan en la maduración de las células germinales, así como en su supervivencia en las distintas fases. El cromosoma Y es esencial para la espermatogenia normal, ya que las microdeleciones comportan una espermatogenia defectuosa e infertilidad.

Ovogenia

La ovogenia es la secuencia de acontecimientos por medio de los cuales las **ovogonias** se transforman en **ovocitos maduros.** Este proceso de maduración se inicia antes del nacimiento, finaliza después de la pubertad (12 a 15 años) y continúa hasta la *menopausia,* que es la interrupción permanente de la menstruación (sangrado asociado a los ciclos menstruales).

Maduración prenatal de los ovocitos. Durante la vida fetal inicial, las ovogonias proliferan por divisiones mitóticas. *El tamaño de dichas ovogonias aumenta para formar ovocitos primarios antes del nacimiento;* por este motivo, no se muestran ovogonias en las Figuras 2-1 y 2-3. A medida que se forma un **ovocito primario,** es rodeado por células del tejido conjuntivo que forman una monocapa de células epiteliales foliculares aplanadas. El ovocito primario rodeado por esta capa de células constituye un **folículo primordial** (véase Figura 2-8*A*). Mientras el ovocito primario aumenta de tamaño durante la pubertad, las células epiteliales adquieren forma de cubo y, posteriormente, cilíndrica, constituyendo un **folículo primario** (véase Figura 2-1). El ovocito primario es rodeado rápidamente por una cubierta de material glicoproteico acelular amorfo: la **zona pelúcida** (véase Figura 2-8*B*). El estudio mediante microscopia electrónica de la superficie de esta zona revela un aspecto de tipo malla regular con perforaciones complicadas, similares a las que presenta un queso suizo. Cuando el folículo primario cuenta con más de una capa de células foliculares se denomina **folículo secundario.**

Los ovocitos primarios comienzan la primera división meiótica antes del nacimiento, pero la profase no finaliza hasta la adolescencia (entre 11 y 19 años de edad). Se cree que las células foliculares que rodean al ovocito primario secretan una sustancia, el *inhibidor de la maduración del ovocito* (IMO) que mantiene detenido el proceso meiótico.

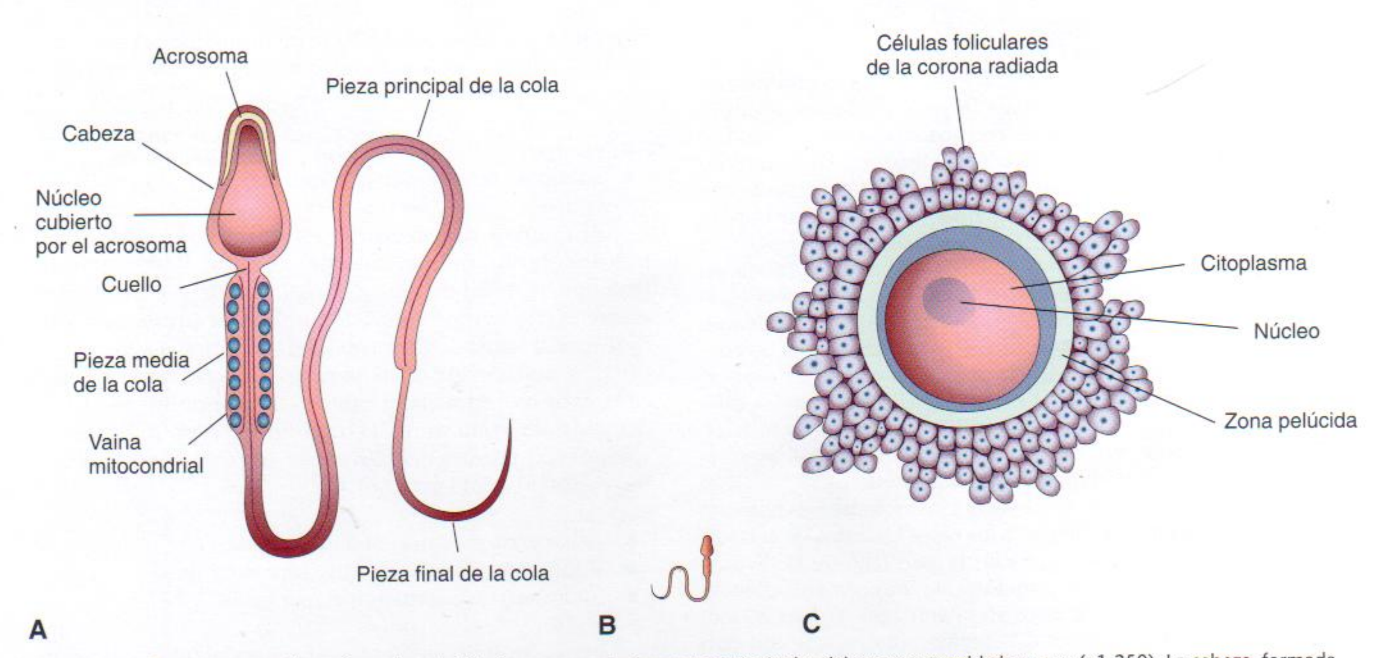


Figura 2 - 5. Gametos masculino y femenino. *A,* Dibujo que muestra las partes principales del espermatozoide humano (×1.250). La cabeza, formada fundamentalmente por el núcleo, está cubierta en parte por el acrosoma semejante a una caperuza, un orgánulo que contiene enzimas. La cola del espermatozoide se compone de tres regiones: las piezas media, principal y terminal. *B,* Espermatozoide dibujado casi a la misma escala que el ovocito. *C,* Dibujo de un ovocito secundario humano (×200) rodeado de la zona pelúcida y la corona radiada.

Maduración posnatal de los ovocitos. Al inicio de la pubertad, habitualmente un folículo madura cada mes y se produce la ovulación, excepto cuando se utilizan anticonceptivos orales. La prolongada duración de la primera división meiótica (hasta 45 años) podría explicar en parte la frecuencia relativamente alta de errores meióticos, como la **no disyunción** (falta de separación de las cromátidas apareadas), que suceden al aumentar la edad de la madre. Los ovocitos primarios en profase I interrumpida (dictiotena) son susceptibles frente a agentes ambientales como la radiación.

Después del nacimiento no se forman ovocitos primarios en las mujeres, a diferencia de la producción continua de espermatocitos primarios en varones. Los ovocitos primarios se mantienen en estado de latencia en los folículos ováricos hasta la pubertad. A medida que madura el folículo, el tamaño del **ovocito primario** aumenta y, poco después de la ovulación, termina la primera división meiótica. Sin embargo, al contrario de lo que sucede en la etapa correspondiente de la espermatogenia, la división del citoplasma es desigual. El **ovocito secundario** recibe la mayor parte del citoplasma (véase Figura 2-1) y el **primer cuerpo polar** no recibe prácticamente nada de éste. Este cuerpo polar es una célula pequeña y no funcional que degenera rápidamente. Durante la ovulación, el núcleo del ovocito secundario comienza la segunda división meiótica, pero avanza solamente hasta la metafase, momento en que se interrumpe la división. Si un espermatozoide penetra en el ovocito secundario, concluye la segunda división meiótica y la mayor parte del citoplasma es retenido de nuevo por una célula, el **ovocito fecundado** (véase Figura 2-1). La otra célula, el **segundo cuerpo polar,** otra célula no funcional, degenera pronto. La maduración del ovocito se completa en cuanto el cuerpo polar se elimina.

Existen unos dos millones de ovocitos primarios en los ovarios de una mujer recién nacida, pero muchos involucionan durante la infancia, de forma que al llegar la adolescencia no existen más de 40.000. De ellos, únicamente alrededor de 400 se convierten en ovocitos secundarios y son expulsados en la ovulación durante el período reproductor. Pocos de estos ovocitos, si acaso alguno, llegan a madurar. El número de ovocitos que ovulan se reduce enormemente en mujeres que toman anticonceptivos orales debido a que las hormonas que contienen evitan la ovulación.

Comparación de los gametos

El espermatozoide y el ovocito secundario difieren en varios aspectos debido a su adaptación para las funciones especiales que desempeñan en la reproducción. El ovocito es una célula de gran tamaño en comparación con el espermatozoide y carece de movilidad (Figura 2-5), mientras que el espermatozoide de tamaño microscópico es muy móvil. El ovocito está rodeado de la zona pelúcida y una capa de células foliculares: la *corona radiada* (Figura 2-5*C*). También dispone de un abundante citoplasma con gránulos vitelinos, que pueden nutrir al cigoto en división durante la primera semana del desarrollo. El espermatozoide se parece poco a un ovocito como consecuencia de su escaso citoplasma y la especialización para la movilidad.

Con relación a la constitución cromosómica sexual, existen *dos tipos de espermatozoide normal*: 23,X y 23,Y, mientras que sólo existe *un tipo de ovocito normal*: 23,X (véase Figura 2-1). En las descripciones e ilustraciones, los números 23 y 46 indican el número total de cromosomas en el complemento, incluyendo los cromosomas sexuales. Por ejemplo, el número 23 aparece seguido de una coma y una X o una Y para indicar la constitución cromosómica sexual; es decir, 23,X indica que existen 23 cromosomas en el complemento, formado por 22 autosomas y 1 cromosoma sexual (una X en este caso). *La diferencia en el complemento cromosómico sexual de los espermatozoides constituye el fundamento de la determinación sexual primaria.*

Gametos anómalos

Se suele considerar que la edad ideal de la madre para la reproducción se sitúa entre los 18 y los 35 años de edad. La probabilidad de anomalías cromosómicas en el embrión aumenta después de los 35 años en mujeres. En madres de mayor edad, existe un riesgo apreciable de síndrome de Down o de alguna otra forma de trisomía en el niño (véase Capítulo 8). La probabilidad de una mutación génica (cambio en el ADN) nueva también se incrementa al hacerlo la edad. Cuando mayor sea la edad de los padres en el momento de la concepción, mayor será la probabilidad de que contengan mutaciones acumuladas que podría heredar el embrión. Esta relación con la edad se ha demostrado de forma continua en padres con niños con mutaciones nuevas, como la que produce la acondroplasia. Dicha relación no se mantiene en todas las mutaciones dominantes y carece de importancia en mujeres de mayor edad.

Durante la meiosis, en ocasiones los cromosomas homólogos no se separan ni migran a los polos opuestos de la célula germinal. Como consecuencia de este fallo de la división celular meiótica –**no disyunción**– algunos gametos cuentan con 24 cromosomas y otros solamente con 22 (véase Figura 2-3). Si un gameto con 24 cromosomas se une con otro normal con 23 cromosomas durante la fecundación, se forma un cigoto con 47 cromosomas (véase Figura 8-1). Esta situación se conoce como **trisomía** debido a la presencia de tres representantes de un cromosoma concreto, en lugar de los dos habituales. En el caso que un gameto con 22 cromosomas se una a un gameto normal, se producirá un cigoto con 45 cromosomas. Esta alteración se denomina **monosomía,** ya que sólo está presente un representante de un par de cromosomas determinado. Se remite al lector al Capítulo 8 para una descripción de los trastornos clínicos asociados a las alteraciones numéricas de los cromosomas.

Hasta el 10% de los espermatozoides en una eyaculación son anómalos macroscópicamente (p. ej., con dos cabezas), pero se cree en general que estos espermatozoides anómalos no fecundan ovocitos como consecuencia de su falta de movilidad normal. La mayoría de los espermatozoide anómalos desde el punto de vista morfológico no son capaces de atravesar el moco del canal cervical. La medición de la progresión anterógrada es una valoración subjetiva de la calidad del movimiento de los espermatozoides. Se ha referido que los rayos X, las reacciones alérgicas graves y ciertos agentes antiespermatogénicos aumentan la proporción de espermatozoides con forma anómala. Salvo que su número supere el 20%, se cree que dichos espermatozoides no afectan a la fertilidad.

Aunque algunos ovocitos tienen dos o tres núcleos, mueren antes de alcanzar la madurez. Del mismo modo, algunos folículos ováricos contienen dos o más ovocitos, pero se trata de un fenómeno poco frecuente. A pesar de que los folículos compuestos podrían originar partos múltiples, se piensa que la mayoría de ellos no llega a madurar ni expulsa los ovocitos durante la ovulación.

Útero, trompas uterinas y ovarios

Se ofrece una breve descripción de la estructura del útero, trompas uterinas (trompas de Falopio) y ovarios como base para comprender los ciclos reproductores y de implantación del blastocisto.

Útero

El útero (L., matriz) es un órgano muscular en forma de pera y con una pared gruesa cuyo tamaño es variable. La longitud del útero es de 7 a 8 cm de promedio, su anchura es de 5 a 7 cm y el grosor de su parte superior de 2 a 3 cm. El útero está formado por dos partes principales (Figura 2-6*A*):

- cuerpo, los dos tercios superiores expandidos
- cuello, el tercio inferior cilíndrico

El **cuerpo del útero** se estrecha desde el **fondo** (la parte superior redondeada del cuerpo) hasta el **istmo,** la región estrecha de 1 cm de largo situada entre el cuerpo y el cuello (L., *cervix*, cuello). El **cuello del útero** es su extremo vaginal ahusado de forma casi cilíndrica. La luz del cuello, el **canal cervical,** dispone de un orificio estrecho en cada extremo. El orificio interno se comunica con la cavidad del cuerpo uterino y el **orificio externo** lo hace con la vagina. *Las paredes del cuerpo del útero están formadas por tres capas* (véase Figura 2-6*B*):

- perimetrio, la capa externa delgada
- miometrio, la capa de músculo liso grueso
- endometrio, la capa interna delgada

El **perimetrio** es una capa peritoneal unida fuertemente al miometrio. En el punto máximo de su desarrollo, el **endometrio** cuenta con un grosor de 4 a 5 mm. Durante la fase luteínica (secretora) del ciclo menstrual se pueden distinguir *tres capas de endometrio* a nivel microscópico (véase Figura 2-6*C*):

- **capa compacta** delgada formada por tejido conjuntivo densamente empaquetado alrededor de los cuellos de las glándulas uterinas
- **capa esponjosa** delgada compuesta de tejido conjuntivo edematoso que contiene los cuerpos tortuosos y dilatados de dichas glándulas
- **capa basal** con los extremos ciegos de esas glándulas

La capa basal del endometrio dispone de su propia irrigación sanguínea y no se desprende durante la menstruación. Las capas compacta y esponjosa, conocidas en conjunto como **capa funcional,** se desintegran y eliminan durante la menstruación y después del parto (nacimiento del niño).

Trompas uterinas

Las trompas uterinas, que miden entre 10 y 12 cm de longitud y 1 cm de diámetro, se extienden hacia los lados desde los **cuernos** (L. *cornua*) **del útero** (véase Figura 2-6*A*). Estas trompas llevan los ovocitos desde los ovarios, así como los espermatozoides que penetran en el útero hacia el sitio de fecundación en la **ampolla de la trompa uterina** (véase Figura 2-6*B*). La trompa uterina también conduce al cigoto hacia la cavidad uterina. El extremo proximal de cada trompa se abre en el cuerno del útero, mientras que el extremo distal lo hace en la cavidad peritoneal. Con fines descriptivos, *la trompa uterina se divide en cuatro partes:* infundíbulo, ampolla, istmo y parte uterina.

Ovarios

Los ovarios son glándulas reproductoras con forma de almendra que se encuentran en la proximidad de las paredes pélvicas laterales a cada lado del útero (véase Figura 2-6*B*). Los ovarios producen estrógeno y progesterona,

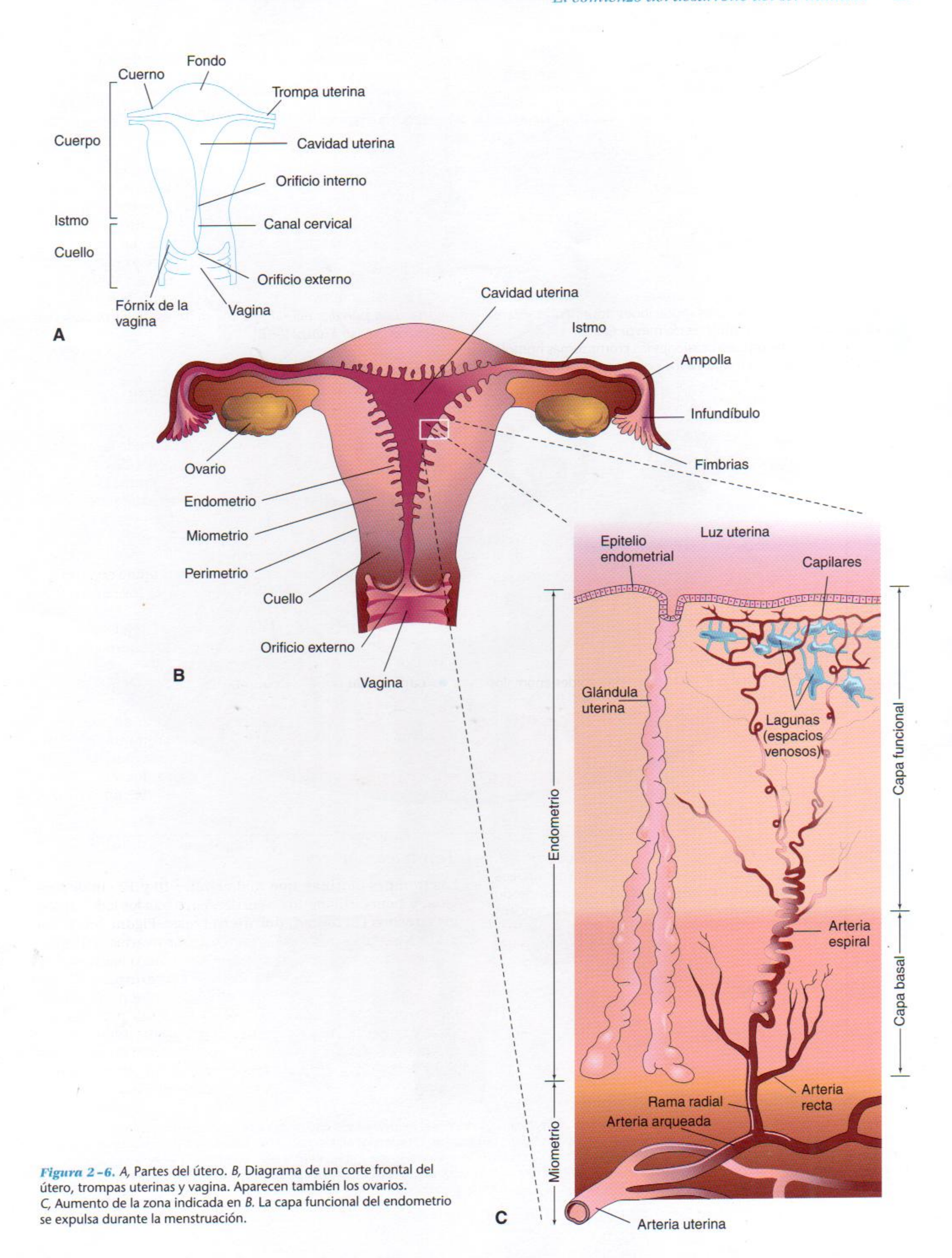


Figura 2-6. *A,* Partes del útero. *B,* Diagrama de un corte frontal del útero, trompas uterinas y vagina. Aparecen también los ovarios. *C,* Aumento de la zona indicada en *B.* La capa funcional del endometrio se expulsa durante la menstruación.

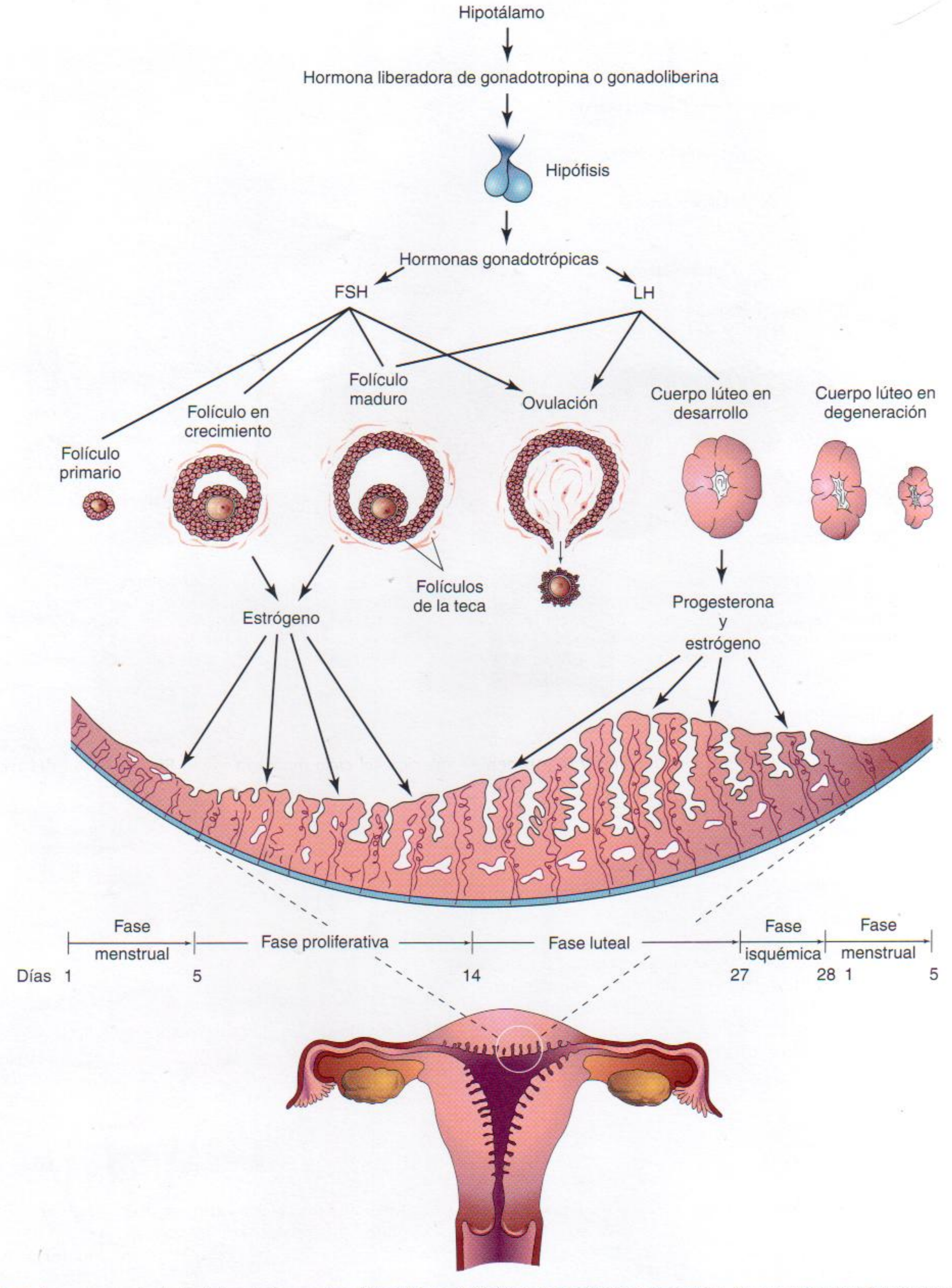


Figura 2-7. Esquema que ilustra las interrelaciones entre el hipotálamo, la hipófisis, los ovarios y el endometrio. Se muestran un ciclo menstrual completo y el comienzo de otro. Las hormonas gonadotropinas (FSH y LH) inducen los cambios en los ovarios, el ciclo ovárico. Las hormonas ováricas (estrógenos y progesterona) promueven modificaciones cíclicas de la estructura y función del endometrio, el ciclo menstrual. Por tanto, la actividad cíclica del ovario está íntimamente relacionada con los cambios uterinos. Los ciclos ováricos se encuentran bajo el control endocrino rítmico de la hipófisis, que a su vez es regulada por la hormona liberadora de gonadotropina o gonadoliberina (GnRH) producida por células neurosecretoras del hipotálamo.

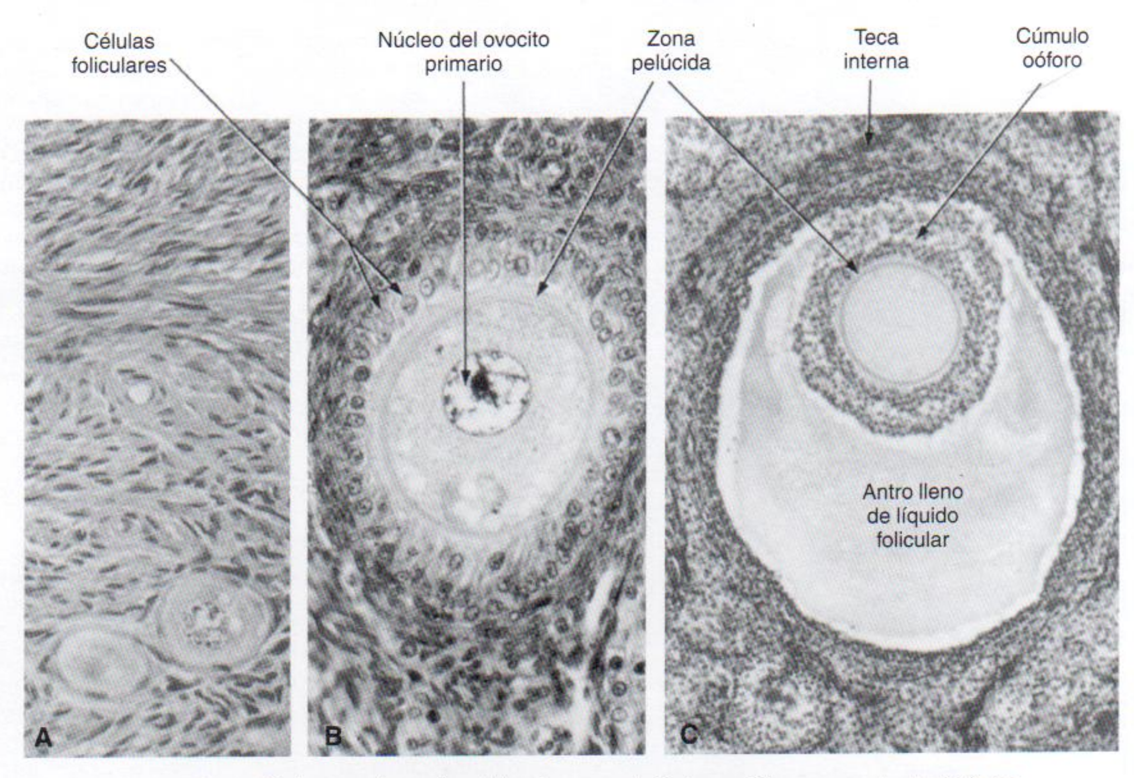


Figura 2-8. Microfotografía de cortes de ovarios adultos humanos. *A,* Corteza ovárica que muestra dos folículos primordiales que contienen ovocitos primarios (×250). *B,* Folículo en crecimiento que contiene un ovocito primario rodeado de la zona pelúcida y una capa estratificada de células foliculares (×250). *C,* Folículo casi maduro con un antro de gran tamaño. El ovocito, incluido en el cúmulo oóforo, no tiene núcleo debido a que se ha cortado de forma tangencial (×100). (Tomado de Lesson CR, Leeson TS: *Histology,* 3.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1976.)

hormonas responsables del desarrollo de las características sexuales secundarias y de la regulación del embarazo. Asimismo, los ovarios se encargan de producir y mantener los ovocitos.

Ciclos reproductores femeninos

Las mujeres tienen ciclos mensuales reproductores (ciclos sexuales) en los que participan el **hipotálamo** del cerebro, **hipófisis** (L. *hypophysis*), **ovarios, útero, trompas uterinas, vagina** y **glándulas mamarias** (Figura 2-7) y que comienzan en la pubertad y normalmente continúan durante los años reproductores. Estos ciclos mensuales preparan al sistema reproductor para el embarazo.

Las células neurosecretoras del hipotálamo segregan una *hormona liberadora de gonadotropina* o *gonadoliberina* **(GnRH)** que es transportada por el *sistema porta hipofisario* hasta el lóbulo anterior de la hipófisis. La GnRH estimula la liberación de dos hormonas producidas por esta glándula que actúan sobre los ovarios:

- La *hormona estimuladora de folículos* o *folitropina* **(FSH)** estimula el desarrollo de los folículos ováricos y la producción de **estrógeno** por las células foliculares.
- La *hormona luteinizante* o *lutropina* **(LH)** actúa como desencadenante de la ovulación (liberación del ovocito secundario) y estimula la producción de **progesterona** por las células foliculares y del cuerpo lúteo.

Dichas hormonas inducen también el crecimiento endometrial.

Ciclo ovárico

Las hormonas FSH y LH producen cambios cíclicos en los ovarios –el ciclo ovárico (véase Figura 2-7)–, desarrollo de los folículos, ovulación y formación del cuerpo lúteo. Durante cada ciclo, la FSH promueve la transformación de varios *folículos primordiales* en folículos primarios (Figuras 2-8*A* y 2-10*A*); sin embargo, tan sólo uno de ellos se convierte generalmente en un folículo maduro, se rompe a través de la superficie del ovario y expulsa a su ovocito (véase Figura 2-11). Por tanto, cada mes degeneran entre 4 y 11 folículos.

Desarrollo folicular

El desarrollo de un folículo ovárico (Figuras 2-8 a 2-10) se caracteriza por:

- crecimiento y diferenciación del ovocito primario
- proliferación de células foliculares
- formación de zona pelúcida
- desarrollo de la teca folicular (Gr. *theke,* caja)

A medida que el **folículo primario** aumenta de tamaño, el tejido conjuntivo adyacente se organiza para formar una cápsula, la **teca folicular** (véase Figura 2-7). La teca se diferencia enseguida en dos capas, una capa interna vascular y glandular, la **teca interna,** y una capa semejante a una cápsula, la **teca externa.** Se cree que las células de la teca producen un *factor angiogénico* promotor del crecimiento de vasos sanguíneos en la teca interna (véase Figura 2-8*C*) que aportan apoyo nutricional al desarrollo folicular. Las células foliculares se dividen de forma activa para producir una capa

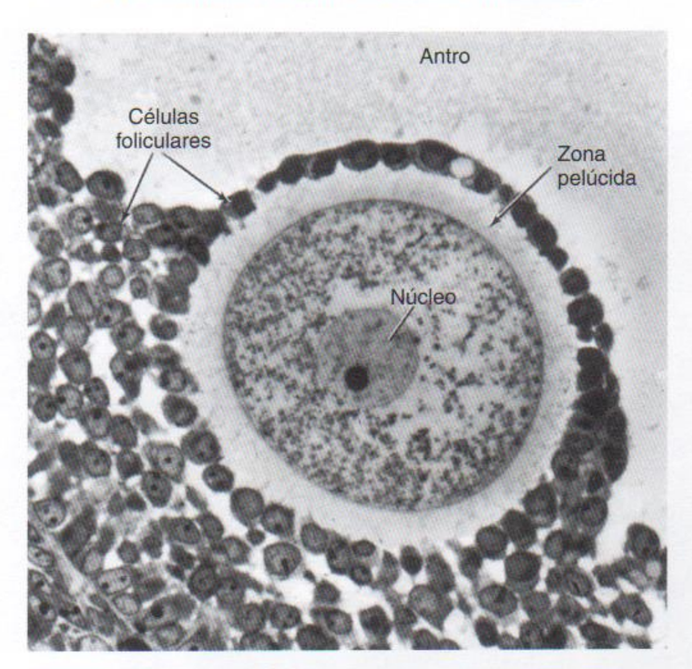


Figura 2 - 9. Microfotografía de un ovocito primario humano en un folículo secundario rodeado por la zona pelúcida y células foliculares. El montículo de tejido, el cúmulo oóforo, se proyecta hacia el antro. (Tomado de Bloom W, Fawcet DW: *A Textbook of Histology,* 10.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1975. Cortesía de L. Zamboni.)

estratificada alrededor del ovocito (véase Figura 2-8*B*). El folículo ovárico pronto adquiere forma ovalada y el ovocito se sitúa en posición excéntrica. Posteriormente aparecen espacios llenos de líquido alrededor de las células foliculares, que se unen para formar una única cavidad de gran tamaño, el **antro,** que contiene **líquido folicular** (véanse Figuras 2-8*C*, 2-9 y 2-10*B*). Después de la formación del antro, el folículo ovárico se denomina **folículo secundario** o vesicular.

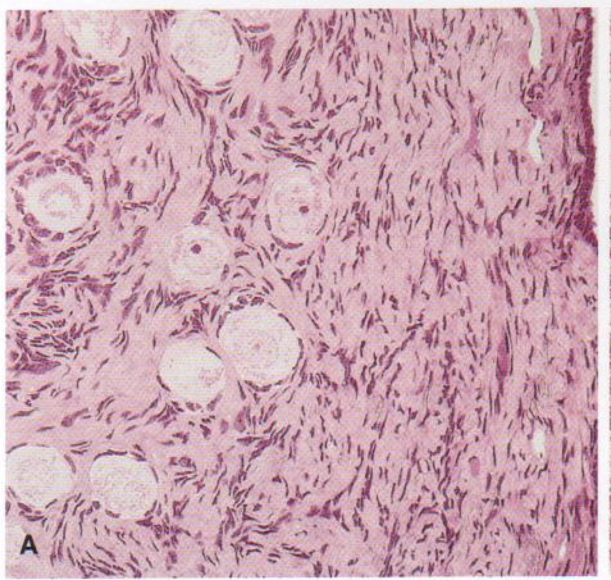
El ovocito primario es desplazado a un lado del folículo, donde se rodea de un montículo de células foliculares, el **cúmulo oóforo,** que se proyecta hacia el antro (véanse Figuras 2-8 y 2-9). El tamaño del folículo sigue creciendo hasta alcanzar la madurez y produce un abultamiento en la superficie del ovario (Figura 2-11A).

La hormona FSH induce el desarrollo inicial de los folículos ováricos, pero las etapas finales de maduración requieren también LH. Los folículos en crecimiento producen **estrógeno,** una hormona que regula el desarrollo y función de los órganos reproductores. La *teca interna* vascular genera líquido folicular y cierta cantidad de estrógeno. Sus células también secretan *andrógenos* que entran en las células foliculares (véase Figura 2-10), donde se convierten en estrógenos. Asimismo, grupos muy diseminados de células secretoras estromales, conocidas en conjunto como *glándula intersticial del ovario*, producen estrógenos.

Ovulación

Aproximadamente hacia la mitad del ciclo (alrededor de 14 días en un ciclo menstrual de 28), el folículo ovárico, repentino, bajo la influencia de FSH y LH, sufre un *brote de crecimiento* que produce un abultamiento quístico en la superficie del ovario. En este abultamiento pronto aparece una pequeña mancha avascular, el **estigma** (véase Figura 2-11*A*). Antes de la ovulación, el ovocito secundario y algunas células del cúmulo oóforo se desprenden del interior del folículo distendido (Figura 2-11*B*).

El aumento de la producción de LH desencadena la ovulación (Figura 2-12), que suele producirse entre 12 y 24 horas después del pico de concentración sérica de LH. El **aumento súbito de LH,** estimulado por la elevada concentración de estrógenos en sangre, parece comportar el abultamiento del estigma, que forma una vesícula (véase Figura 2-11*A*) y se rompe a continuación, expulsando el ovocito secundario con el líquido folicular (Figura 2-11*B* a *D*). La expulsión del ovocito es consecuencia de la presión intrafolicular y, posiblemente, la contracción del músculo liso de la teca externa debido a la estimulación por prostaglandinas. La *digestión enzimática de la pared folicular* parece constituir uno de los



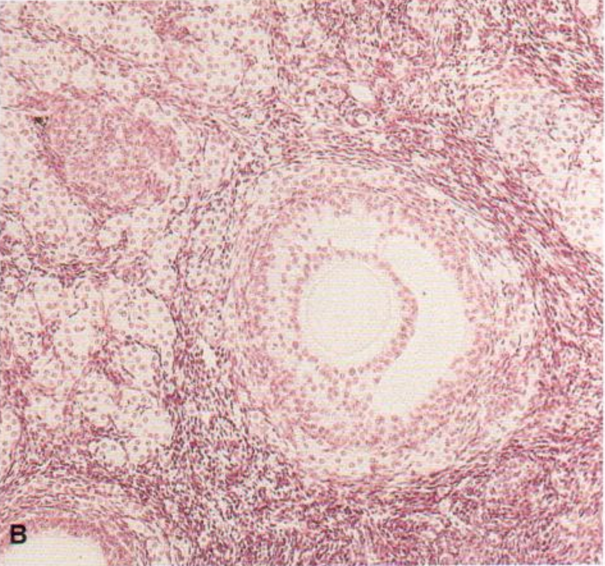


Figura 2 - 10. Microfotografía de la corteza ovárica. *A,* Son visibles varios folículos primordiales (×270). Obsérvese que los ovocitos primarios están rodeados de células foliculares. *B,* Folículo ovárico secundario. El ovocito está rodeado de células de la granulosa del cúmulo ovóforo (×132). (Tomado de Gartner LP, Hiatt, JL: *Color Textbook of Histology,* 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2001.)

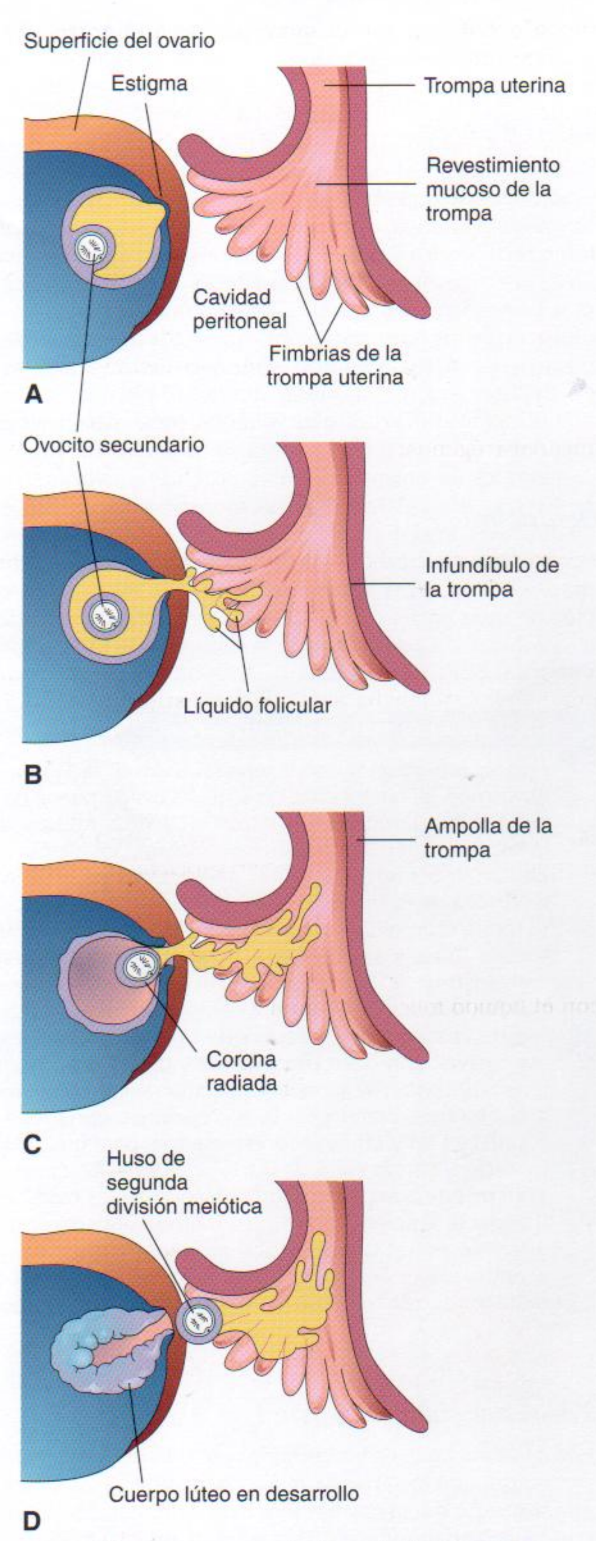
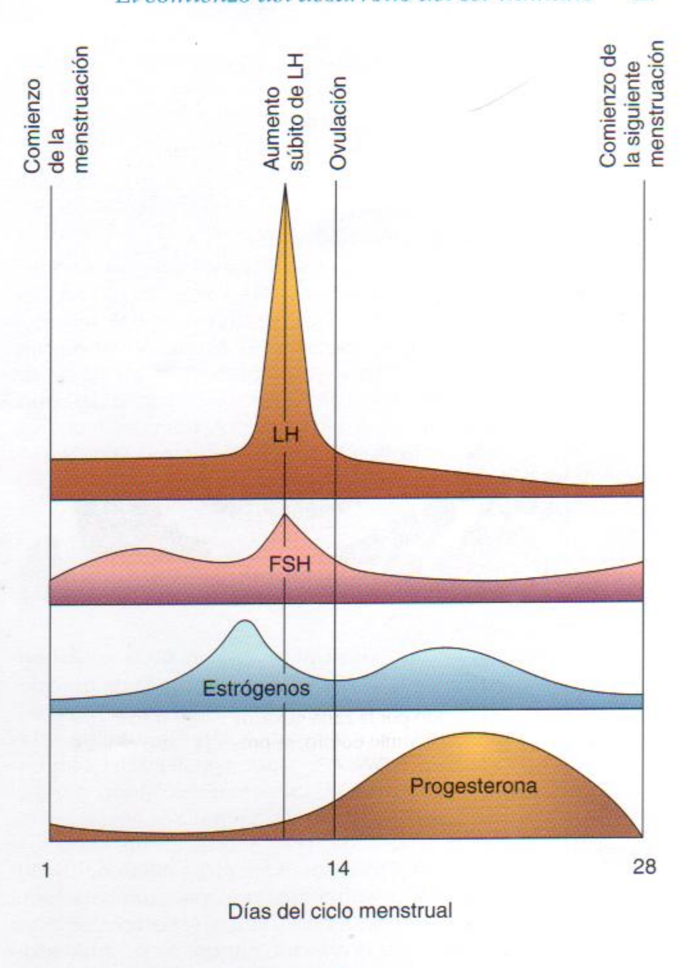


Figura 2 - 11. Diagramas que muestran la ovulación. Cuando se rompe el estigma, el ovocito secundario es expulsado del folículo ovárico con el líquido folicular. Tras la ovulación, la pared del folículo se colapsa y pliega. El folículo se transforma en una estructura glandular, el cuerpo lúteo.



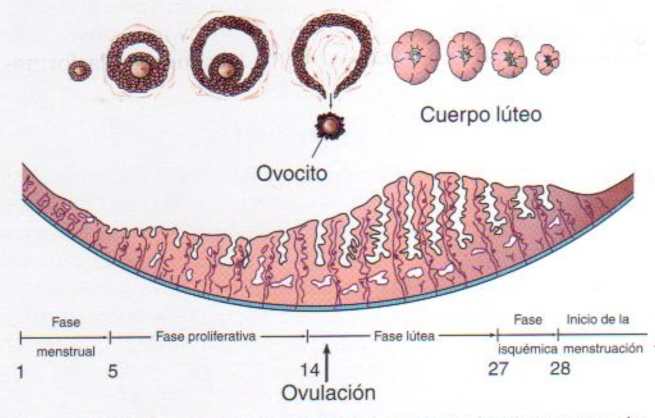


Figura 2 - 12. Diagrama que muestra las concentraciones en sangre de varias hormonas durante el ciclo menstrual. La FSH estimula el desarrollo de los folículos ováricos, así como la producción de estrógenos por los mismos. Las concentraciones de estrógenos alcanzan un máximo inmediatamente antes del aumento súbito de LH. La ovulación suele ocurrir entre 24 y 36 horas después de este incremento. Si no se produce fecundación, las concentraciones séricas de estrógenos y de progesterona circulantes disminuyen. Esta reducción hormonal hace que el endometrio involucione y que la menstruación se inicie de nuevo.

principales mecanismos que origina la ovulación. El ovocito expulsado está recubierto por la zona pelúcida y una o más capas de células foliculares, organizadas en forma radial como la **corona radiada** (véase Figura 2-11*C*), constituyendo de este modo el complejo ovocito-cúmulo. Al parecer, el aumento de LH también induce la reanudación de la primera división meiótica del ovocito primario. Por consiguiente, los folículos ováricos maduros contienen ovocitos secundarios (véase Figura 2-11*A* y *B*). La **zona pelúcida** (véase Figura 2-9) está formada por tres glicoproteínas (ZPA, ZPB,

ZPC), que habitualmente constituyen una red de filamentos con numerosos poros. La unión del espermatozoide a la zona pelúcida *(interacciones espermatozoide-ovocito)* es un acontecimiento complejo y fundamental durante la fecundación.

Dolor periovulatorio

Durante la ovulación, algunas mujeres presentan dolor abdominal de intensidad variable conocido como dolor periovulatorio o *mittelschmerz* (Ger. *mittel,* mitad + *schmerz,* dolor). En estos casos, la ovulación causa una hemorragia hacia la cavidad peritoneal, que origina un dolor repentino constante en la parte inferolateral del abdomen. Se puede utilizar el *mittelschmerz* como síntoma de la ovulación, pero existen otros mejores, como la *temperatura corporal basal,* que experimenta una ligera disminución seguida de una elevación mantenida tras la ovulación.

Anovulación

Algunas mujeres no ovulan (interrupción de la ovulación: *anovulación*) debido a la liberación inadecuada de gonadotropinas; como consecuencia de ello, no pueden quedarse embarazadas de la forma habitual. En algunas de estas mujeres, *es posible inducir la ovulación* mediante la administración de gonadotropinas o un agente ovulatorio como el *citrato de clomifeno.* Este fármaco estimula la liberación de gonadotropinas hipofisarias (FSH y LH), lo que origina la maduración de varios folículos ováricos y ovulaciones múltiples. La incidencia de embarazos múltiples aumenta hasta 10 veces cuando se induce la ovulación. Al parecer, en estos casos no está presente el refinado control de la producción de FSH, lo que comporta embarazos múltiples y abortos espontáneos ya que no resulta posible la supervivencia de más de siete embriones.

Cuerpo lúteo o cuerpo amarillo

Poco después de la ovulación, las paredes del folículo ovárico y de los folículos de la teca ceden y forman pliegues (véase Figura 2-11*D*). Por influencia de LH se transforman en estructuras glandulares, el **cuerpo lúteo o cuerpo amarillo,** que secretan *progesterona* y cierta cantidad de estrógenos. Dichas hormonas, en especial la progesterona, originan la secreción por parte de las glándulas endometriales y preparan al endometrio para la implantación del blastocisto.

Si se produce fecundación del ovocito, el cuerpo lúteo aumenta de tamaño para formar un cuerpo lúteo del embarazo e incrementa su producción hormonal. Cuando ocurre un embarazo, la *gonadotropina coriónica humana* (hCG) evita la degeneración del cuerpo lúteo; se trata de una hormona secretada por el sincitiotrofoblasto del blastocisto (véase Figura 2-22*B*), que es rico en LH. El cuerpo lúteo del embarazo permanece activo durante las 20 primeras semanas del mismo. Para entonces, la placenta ha asumido la producción de estrógenos y progesterona necesaria para mantener el embarazo (véase Capítulo 7).

Si no se fecunda el ovocito, el cuerpo lúteo involuciona y degenera entre 10 y 12 días después de la ovulación y se denomina *cuerpo lúteo de la menstruación.* Posteriormente se transforma en una cicatriz blanca en el ovario: el *cuerpo albicans.* Excepto durante el embarazo, los ciclos ováricos se suelen mantener a lo largo de la vida reproductiva de la mujer y finalizan con la **menopausia** o interrupción permanente de la menstruación.

Ciclo menstrual

El ciclo menstrual es el período durante el cual el ovocito madura, es ovulado y se introduce en la trompa uterina. Las hormonas producidas por los folículos ováricos y el cuerpo lúteo (estrógenos y progesterona) originan cambios cíclicos en el endometrio (véase Figura 2-12). Estas modificaciones mensuales de la capa interna del endometrio constituyen el **ciclo endometrial,** conocido habitualmente como ciclo menstrual o período porque la **menstruación** (flujo de sangre del útero) es un fenómeno obvio.

El endometrio es un «reflejo» de los ciclos ováricos, ya que responde de una forma constante a las concentraciones cambiantes de hormonas gonadotrópicas y ováricas (véanse Figuras 2-7 y 2-12). El ciclo menstrual promedio es de 28 días, siendo el día 1 del ciclo aquel en el que comienza el flujo menstrual. La duración de los ciclos varía en varios días en las mujeres normales. En el 90% de ellas, su duración se sitúa entre 23 y 35 días. Casi todas estas variaciones son debidas a alteraciones de la duración de la fase proliferativa del ciclo menstrual.

Ciclos menstruales anovulatorios

El ciclo reproductor típico representado en la Figura 2-12 no siempre se cumple debido a que el ovario puede no producir el folículo maduro y, en consecuencia, no tiene lugar la ovulación. En los *ciclos anovulatorios,* los cambios del endometrio son mínimos; el endometrio proliferativo se desarrolla de la forma habitual pero no existe ovulación ni se forma cuerpo lúteo. Por tanto, el endometrio no entra en la fase lútea y se mantiene en la proliferativa hasta el comienzo de la menstruación. Los ciclos anovulatorios se pueden deber a la *hipofunción ovárica,* pero suelen depender de la auto-administración de hormonas sexuales. Los estrógenos, con o sin progesterona, de los *anticonceptivos orales (de control de la natalidad)* actúan sobre el hipotálamo y la hipófisis, inhibiendo la secreción de gonadoliberina (GnRH) y FSH y LH, un proceso esencial para que ocurra la ovulación. La *supresión de la ovulación es el fundamento del éxito de este tratamiento.* En la mayoría de los casos, en los que no se emplea ningún otro método anticonceptivo, el intervalo entre *la interrupción de la anticoncepción oral* y el embarazo es de 12 meses; no obstante, en algunos casos se ha producido fecundación después de uno a tres meses.

Fases del ciclo menstrual

Los cambios en las concentraciones de estrógenos y progesterona pueden originar cambios cíclicos de la estructura del aparato reproductor femenino, especialmente del endometrio. A pesar de que el ciclo menstrual se divide en tres fases principales con fines descriptivos (véase Figura 2-12), *el ciclo menstrual constituye un proceso continuo; cada fase se sucede de la siguiente de modo gradual.*

Fase menstrual. El primer día de la menstruación representa el comienzo del ciclo menstrual. La capa funcional de la pared uterina (véase Figura 2-6*C*) se desprende y elimina con el flujo menstrual, **menstruación** (sangrado mensual), que suele durar entre cuatro y cinco días. La sangre eliminada a través de la vagina se mezcla con pequeños

fragmentos de tejido endometrial. Después de la menstruación, el endometrio erosionado es delgado.

Fase proliferativa. La fase proliferativa (folicular, estrogénica), que dura unos nueve días, coincide con el crecimiento de los folículos ováricos y es controlada por los estrógenos secretados por dichos folículos. Durante esta *fase de reparación y proliferación* se produce una duplicación o triplicación del grosor del endometrio y de su contenido hídrico. Al comienzo de la misma, el epitelio de superficie se remodela y recubre al endometrio. El número y la longitud de las glándulas aumenta y se produce una elongación de las arterias espirales.

Fase lútea. La fase lútea (secretora, progesterona), que dura aproximadamente 13 días, sobreviene al mismo tiempo que la formación, funcionamiento y crecimiento del cuerpo lúteo. La progesterona producida por dicho cuerpo estimula la secreción de material rico en glucógeno por el epitelio glandular. Las glándulas se ensanchan, se vuelven tortuosas y adquieren forma de saco, y el endometrio aumenta de grosor debido a la influencia de la progesterona y los estrógenos producidos por el cuerpo lúteo, así como por el aumento del líquido del tejido conjuntivo. A medida que las **arterias espirales** crecen hacia la capa compacta superficial, se enrollan cada vez más (véase Figura 2-6*C*). La red venosa aumenta su complejidad y aparecen *lagunas* (espacios venosos) de gran tamaño. Las *anastomosis arteriovenosas directas* son características destacadas de esta etapa.

Si se produce la fecundación:

- Tienen lugar segmentación del cigoto y blastogenia (formación de un blastocisto).
- El blastocisto comienza a implantarse en el endometrio alrededor del sexto día de la fase lútea (día 20 de un ciclo de 28 días).
- La hGG, una hormona producida por el sincitiotrofoblasto (véase Figura 2-22), mantiene la secreción de estrógenos y progesterona por parte del cuerpo lúteo.
- Continúa la fase lútea y no se produce la menstruación.

Si no ocurre la fecundación:

- El cuerpo lúteo degenera.
- Las concentraciones de estrógenos y progesterona disminuyen y el endometrio secretor pasa a una fase isquémica.
- Se produce la menstruación.

Fase isquémica. Esta fase tiene lugar cuando no se fecunda el ovocito. La *isquemia* (disminución de la irrigación sanguínea) tiene lugar al estrecharse las arterias espirales, lo que otorga un aspecto pálido al endometrio. Tal estrechamiento arterial es consecuencia de la secreción reducida de hormonas, fundamentalmente progesterona, por parte del cuerpo lúteo en proceso de degeneración. Además de los cambios vasculares, la supresión de hormonas comporta la interrupción de la secreción glandular, la pérdida del líquido intersticial y una notable reducción de grosor del endometrio. Hacia el final de la fase isquémica, las arterias espirales se contraen durante períodos más prolongados, lo que produce *estasis venosa* y necrosis isquémica difusa (muerte) de los tejidos superficiales. Finalmente se produce la rotura de las paredes de los vasos dañados y la sangre escapa hacia el tejido conjuntivo vecino. Se forman pequeños depósitos de sangre que se rompen a través de la superficie endometrial, originando hemorragias hacia la luz uterina y de la vagina. A medida que se desprenden pequeños fragmentos de endometrio y pasan a la cavidad uterina, los extremos rotos de las arterias vierten sangre hacia ella, comportando una pérdida de sangre de 20 a 80 ml. Por último, toda la capa compacta y la mayor parte de la esponjosa del endometrio se desprenden en la *menstruación* durante tres a cinco días. Los restos de las capas esponjosas y basal se mantienen y se regenerarán durante la siguiente fase proliferativa del endometrio. Parece claro a partir de las descripciones previas que la actividad hormonal cíclica del ovario está estrechamente ligada a los cambios histológicos cíclicos del endometrio.

Fase de embarazo. *Si ocurre el embarazo, se interrumpe el ciclo menstrual* y el endometrio entra en la fase de embarazo. Al terminar éste, los ciclos ováricos y menstruales vuelven a comenzar después de un período temporal variable (por lo general, entre 6 y 10 semanas si la mujer no está amamantando al niño). *Si no se produce un embarazo, los ciclos reproductores suelen continuar* hasta el final de la vida reproductiva de la mujer o **menopausia,** con interrupción permanente de la menstruación, habitualmente entre los 48 y 55 años de edad. Las modificaciones endocrinas, somáticas (corporales) y físicas que se producen al final del período reproductivo se conocen como *climaterio*.

Transporte de los gametos

El transporte de los gametos se refiere a la forma en que el ovocito y el espermatozoide se encuentran en la ampolla de la trompa uterina, el sitio habitual de fecundación.

Transporte del ovocito

El ovocito secundario es expulsado del folículo ovárico durante la ovulación con el líquido folicular (véase Figura 2-11*D*). Durante dicho proceso, el extremo con fimbrias de la trompa uterina se une con firmeza sobre el ovario. Las prolongaciones en forma de dedo o *fimbrias* se mueven hacia delante y hacia atrás sobre el ovario (Figura 2-13). Esta acción de barrido y las corrientes de líquido producidas por los cilios de las células de la mucosa de las fimbrias «barren» el ovocito secundario hacia el infundíbulo en forma de embudo de la trompa uterina. El ovocito entra en la ampolla de la trompa, fundamentalmente como consecuencia del *peristaltismo*, movimientos de la pared de la trompa caracterizados por la alternancia de contracción y relajación, que se dirige hacia el útero.

Transporte del espermatozoide

Desde su punto de depósito en el epidídimo, principalmente en su cola, los espermatozoides son transportados rápidamente hacia la uretra mediante contracciones peristálticas de la gruesa capa muscular del conducto deferente (Figura 2-14). Las glándulas sexuales accesorias (*glándulas seminales* (vesículas), *próstata* y *glándulas bulbouretrales)* producen secreciones que se añaden al líquido con espermatozoides en el conducto deferente y la uretra (véase Figura 2-14).

Durante el coito se depositan entre 200 y 600 millones de espermatozoides en el cuello uterino y el fondo de la vagina.

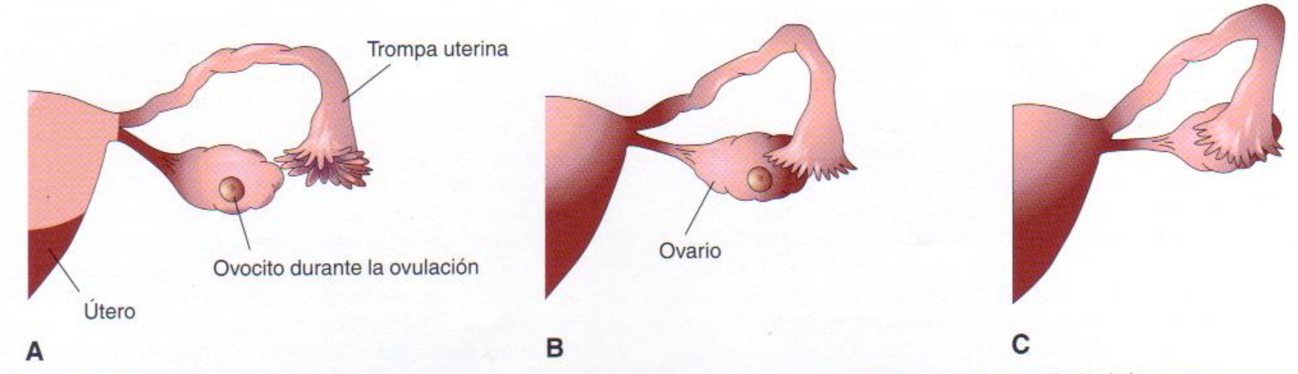


Figura 2 - 13. Dibujos que muestran el movimiento de la trompa uterina durante la ovulación. Obsérvese que el infundíbulo de la trompa se apoya en el ovario. Sus fimbrias digitiformes se mueven hacia delante y atrás sobre el ovario y «barren» al ovocito secundario hacia el infundíbulo en cuanto se ha expulsado del ovario durante la ovulación.

Dichos espermatozoides penetran lentamente a través del conducto cervical impulsados por el movimiento de sus colas. La enzima *vesiculasa*, producida por las vesículas seminales, coagula parte del *semen* (líquido seminal que contiene espermatozoides) y forma un tapón vaginal que puede evitar el flujo retrógrado de semen hacia la vagina. Durante la ovulación, aumenta la cantidad de moco cervical y se vuelve menos viscoso, lo que favorece el transporte de los espermatozoides.

La *eyaculación refleja de espermatozoides* se puede dividir en dos fases:

- *Emisión*: el semen llega a la parte prostática de la uretra a través de los conductos eyaculadores como consecuencia de los movimientos peristálticos de los conductos deferentes; la emisión es una respuesta simpática.
- *Eyaculación:* el semen es expulsado de la uretra a través del orificio uretral externo como resultado del cierre del esfínter vesical en el cuello de la vejiga, la contracción del músculo uretral y la contracción de los músculos bulbocavernosos.

El paso de los espermatozoides a través del útero y trompas uterinas se debe principalmente a las contracciones musculares de las paredes de dichos órganos. Se piensa que las *prostaglandinas* del semen podrían estimular la motilidad uterina durante el coito y colaborarían en el

Vejiga urinaria
Uretra
Sacro
Recto
Conducto deferente
Hueso del pubis
Vesícula seminal
Conducto eyaculador
Tejido eréctil del pene
Próstata
Uretra
Ano
Pene
Glándula bulbouretral
Glande del pene
Conducto deferente
Túbulos seminíferos del testículo
Escroto
Cola del epidídimo

Figura 2 - 14. Corte sagital de la pelvis masculina que muestra principalmente el sistema reproductor masculino.

movimiento de los espermatozoides hacia el punto de fecundación en la ampolla del tubo. La *fructosa* del semen, secretada por las vesículas seminales, es una fuente de energía para los espermatozoides.

El **eyaculado** (espermatozoides suspendidos en secreciones de las glándulas sexuales accesorias) tiene un volumen promedio de 3,5 ml, con un intervalo de 2 a 6 ml. Los espermatozoides se mueven entre 2 y 3 mm por minuto, pero su velocidad varía en función del pH ambiental. Carecen de movilidad durante el período de almacenamiento en el epidídimo, pero adquieren esa propiedad en el eyaculado. Se mueven lentamente en el ambiente ácido de la vagina, mientras que lo hacen con mayor rapidez en el ambiente alcalino del útero. Se desconoce el tiempo requerido por los espermatozoides para llegar al sitio de fecundación, pero es probablemente corto. Se han recuperado espermatozoides móviles de la ampolla 5 minutos después de ser depositados cerca del orificio uterino. No obstante, algunos espermatozoides necesitan hasta 45 minutos para finalizar su viaje. Sólo unos 200 espermatozoides alcanzan el sitio de fecundación. La mayoría de ellos degenera y son reabsorbidos por el aparato reproductor femenino.

Maduración de los espermatozoides

Los espermatozoides recién eyaculados no pueden fecundar ovocitos. *Se han de someter a un período de acondicionamiento* o **capacitación** de unas siete horas de duración. Durante este período se elimina una cubierta de glicoproteínas y de proteínas seminales de la superficie del acrosoma del espermatozoide. Los componentes de membrana de los espermatozoides se modifican en gran medida. Los espermatozoides capacitados no muestran cambios morfológicos, pero son más activos. Generalmente se capacitan en el útero o trompas uterinas por ciertas sustancias que se secretan a dicho nivel. Durante la *fecundación in vitro*, proceso por medio del cual se sitúan varios ovocitos en un medio al que se añaden espermatozoides para llevar a cabo la fecundación (véase Figura 2-17), se induce la capacitación al incubar los espermatozoides en un medio definido durante varias horas. La finalización del proceso de capacitación permite que ocurra la reacción del acrosoma.

El acrosoma intacto del espermatozoide se une a una glicoproteína (ZP3) de la zona pelúcida. Diversos estudios han mostrado que la membrana plasmática del espermatozoide, los iones calcio, las prostaglandinas y la progesterona desempeñan funciones vitales en la reacción del acrosoma. Esta reacción debe finalizar antes de la fusión del espermatozoide con el ovocito. Cuando los espermatozoides capacitados entran en contacto con la corona radiada que envuelve a un ovocito secundario (Figura 2-15), sufren cambios moleculares importantes que originan la aparición de perforaciones en el acrosoma. Se producen fusiones múltiples de la membrana plasmática del espermatozoide y la membrana acrosómica externa. La rotura de las membranas en dichos puntos produce aberturas. Los cambios inducidos por la reacción del acrosoma se asocian a la liberación de enzimas acrosómicas, como la *hialuronidasa* y la *acrosina*, que facilitan la fecundación.

Recuentos de espermatozoides

Durante la evaluación de la fertilidad masculina se lleva a cabo un análisis del semen. Los espermatozoides representan menos del 10% del mismo. El resto del eyaculado está formado por secreciones de las glándulas sexuales accesorias: vesículas seminales (60%), próstata (30%) y glándulas bulbouretrales (10%). Por lo general existen más de 100 millones de espermatozoides por mililitro de semen en el eyaculado de los varones normales. A pesar de que existe una gran variabilidad individual, los varones cuyo semen contiene 20 millones de espermatozoides por ml o 50 millones en las muestras totales son probablemente fértiles. Es probable que un varón con un número inferior a 10 millones de espermatozoides por ml de semen sea estéril, especialmente si la muestra contiene espermatozoides inmóviles y anómalos. Por consiguiente, al valorar la capacidad de fertilidad, se deben tener en cuenta el número total y la movilidad de los espermatozoides en el eyaculado. Respecto a la posible fertilidad, al menos el 40% de los espermatozoides deberían seguir siendo móviles dos horas después y algunos de ellos transcurridas 24 horas. Se cree que la infertilidad masculina es el origen de un tercio a la mitad de los matrimonios que no tienen hijos de forma involuntaria. La infertilidad masculina puede deberse a trastornos endocrinos, anomalías de la espermatogenia u obstrucción de un conducto genital, como el conducto deferente (véase Figura 2-14).

Vasectomía

El método anticonceptivo más eficaz en el varón es la *vasectomía* o *deferentectomía* (resección de un segmento de cada conducto deferente). Esta intervención quirúrgica es reversible en, al menos, un 50% de los casos. Tras la vasectomía no se aprecian espermatozoides en el eyaculado, pero se mantiene el volumen del líquido seminal.

Viabilidad de los gametos

Los estudios sobre las etapas tempranas del desarrollo indican que los **ovocitos humanos** se fecundan generalmente en las 12 horas siguientes a la ovulación. Las observaciones *in vitro* han demostrado que el ovocito no se puede fecundar después de 24 horas y que degenera poco después. Probablemente, la mayoría de los **espermatozoides humanos** no sobrevive más de 48 horas en el aparato genital femenino. Algunos espermatozoides se almacenan en los pliegues de la mucosa del cuello, se liberan gradualmente en el conducto cervical y pasan a través del útero hacia las trompas uterinas. El almacenamiento a corto plazo de los espermatozoides en el cuello uterino posibilita su liberación gradual, lo que incrementa las oportunidades de fecundación. Después de ser congelado a temperaturas bajas, el semen se puede conservar durante muchos años. Han nacido niños de mujeres a las que se inseminó con semen almacenado durante varios años.

Fecundación

El sitio habitual de fecundación es la ampolla de la trompa uterina, su porción más larga y ancha (véase Figura 2-6*B*). Si el ovocito no es fecundado en ese lugar, pasa lentamente a través del tubo hacia el útero, donde se degenera y reabsorbe. A pesar de que la fecundación puede ocurrir en otras partes de la trompa, no sucede en el útero. Diversas señales químicas (atrayentes) secretadas por el ovocito y las células fo-

liculares circundantes orientan a los espermatozoides capacitados *(quimiotaxis de espermatozoides)* hacia aquél.

La fecundación constituye una secuencia compleja de sucesos moleculares combinados que se inicia con el contacto entre un espermatozoide y un ovocito (véase Figura 2-15) y termina con la mezcla de los cromosomas maternos y paternos en la metafase de la primera división mitótica del cigoto, un embrión unicelular (Figura 2-16). La existencia de deficiencias en cualquier etapa de la secuencia de dichos fenómenos puede comportar la muerte del cigoto. Los estudios genéticos con modelos transgénicos y *knock-out* han mostrado que en el proceso de reconocimiento espermatozoide-óvulo y en su unión participan moléculas de unión a carbohidratos y proteínas específicas de los gametos de la superficie de los espermatozoides. El proceso de fecundación requiere alrededor de 24 horas.

Fases de la fecundación

La fecundación es una secuencia compleja de sucesos coordinados (véanse Figuras 2-15 y 2-16):

- **Paso del espermatozoide a través de la corona radiada.** La dispersión de las células foliculares de la corona radiada y la zona pelúcida que rodean al ovocito parece ser consecuencia principalmente de la acción de la enzima *hialuronidasa* liberada por el acrosoma del espermatozoide, pero los indicios sobre este hecho no

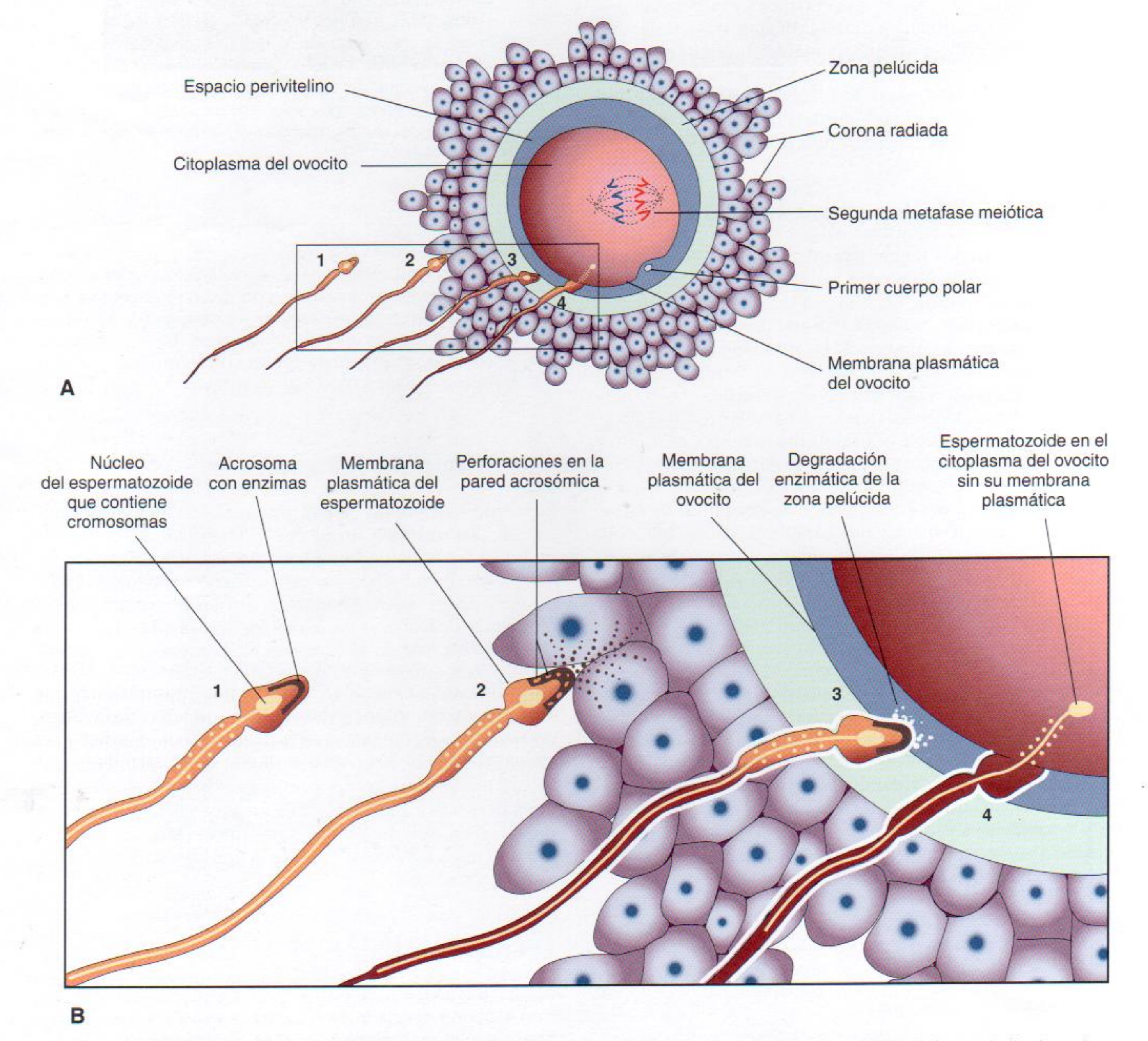


Figura 2 - 15. Reacción del acrosoma y penetración del ovocito por un espermatozoide. El dibujo *B* proporciona detalles de la zona indicada en *A*. 1, espermatozoide durante la capacitación, un período de condicionamiento que se produce en el aparato reproductor femenino. 2, espermatozoide durante la reacción del acrosoma, a lo largo de la cual aparecen perforaciones en dicho orgánulo. 3, espermatozoide digiriendo una vía a través de la zona pelúcida mediante la acción de enzimas liberadas desde el acrosoma. 4, espermatozoide después de penetrar en el citoplasma del ovocito. Obsérvese que las membranas plasmáticas del espermatozoide y del ovocito se han fusionado y que la cabeza y la cola del primero se introducen en éste, dejando la membrana plasmática del espermatozoide unida a la del ovocito.

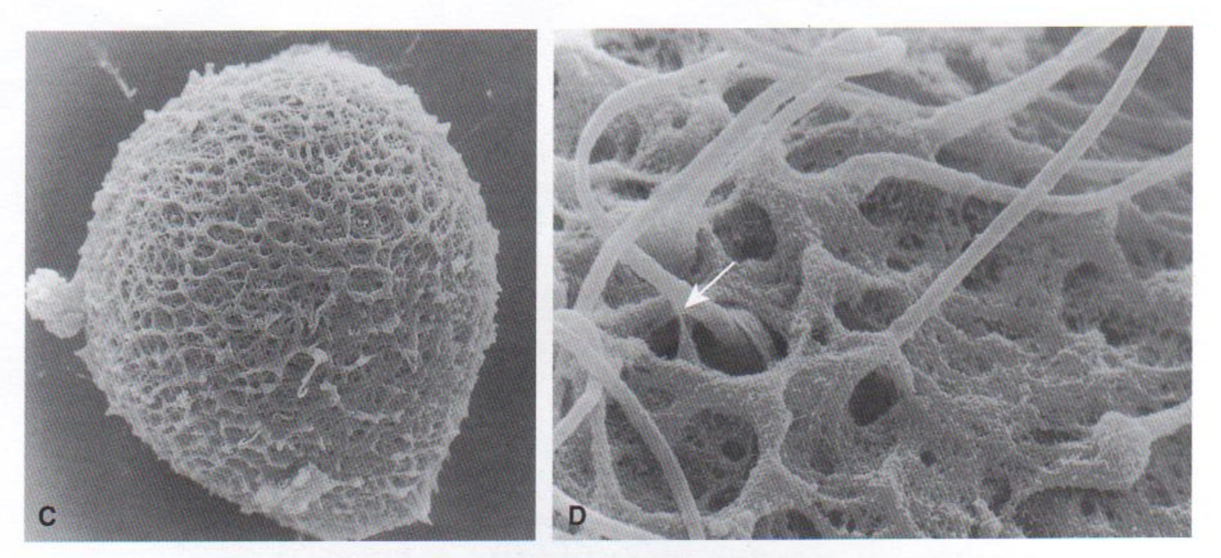


Figura 2 - 15 (continuación). C, Imagen de microscopio electrónico de barrido (SEM) de un ovocito humano no fecundado que muestra un número relativamente pequeño de espermatozoides unidos a la zona pelúcida. *D,* Imagen SEM de un ovocito humano que revela la penetración del espermatozoide *(flecha)* en la zona pelúcida. (Por cortesía de los profesores P. Schwartz y HM Michelmann, Universidad de Goettingen, Alemania.)

son claros. Las *enzimas de la mucosa tubárica* también parecen contribuir a esta dispersión. Los movimientos de la cola del espermatozoide son importantes para la penetración de la corona radiada.

- **Penetración de la zona pelúcida.** El paso del espermatozoide a través de dicha zona es el paso más importante en la etapa inicial de la fecundación. La formación de una vía en la zona pelúcida es consecuencia, asimismo, de la acción de las enzimas liberadas por el acrosoma. Parece que estas enzimas (*esterasas, acrosina* y *neuraminidasa*) producen la lisis de la zona pelúcida, formando una vía para que el espermatozoide llegue al ovocito. La más importante de todas ellas es la *acrosina*, una enzima proteolítica. Cuando el espermatozoide ha penetrado en la zona pelúcida, tiene lugar una **reacción de zona** o una modificación de las propiedades de la misma, que la hacen impermeable frente a otros espermatozoides. La composición de esta cubierta glicoproteica extracelular se altera tras la fecundación. Se estima que la reacción de zona es debida a la acción de enzimas lisosómicas liberadas por gránulos corticales cercanos a la membrana plasmática del ovocito. Los contenidos de dichos gránulos, que son liberados al espacio perivitelino (véase Figura 2-15*A*), también originan cambios en la membrana plasmática que la hacen impermeable frente a los espermatozoides.
- **Fusión de las membranas plasmáticas del ovocito y el espermatozoide.** Las membranas plasmáticas o celulares del ovocito y del espermatozoide se fusionan y rompen en la zona de unión. La cabeza y la cola del espermatozoide penetran en el citoplasma del ovocito, mientras que la membrana celular de aquél permanece en el exterior (véase Figura 2-15*B*).
- **Conclusión de la segunda división meiótica del ovocito y formación del pronúcleo femenino.** La penetración del ovocito por parte de un espermatozoide activa la finalización de la segunda división meiótica del ovocito y la formación de un ovocito maduro y un segundo cuerpo polar (véase Figura 2-16*B*). Tras la descondensación de los cromosomas maternos, el núcleo del ovocito maduro se convierte en el pronúcleo femenino.
- **Formación del pronúcleo masculino.** En el interior del citoplasma del ovocito, el núcleo del espermatozoide aumenta de tamaño para formar el pronúcleo masculino y su cola degenera (véase Figura 2-16*C*). Desde el punto de vista morfológico no es posible diferenciar los pronúcleos masculino y femenino. Durante su crecimiento, replican su ADN-1 n (haploide), 2 c (dos cromátidas). El ovocito que contiene dos pronúcleos haploides se conoce como *ovótida*.
- **Al fusionarse los pronúcleos en una agregación diploide sencilla de cromosomas, la ovótida se convierte en un cigoto.** Los cromosomas del cigoto se organizan en un *huso de segmentación* (véase Figura 2-16*E*) como preparación para la segmentación de aquél (véase Figura 2-19).

Las células trofoblásticas segregan un **factor temprano de embarazo** (FTE), una proteína inmunosupresora, que aparece en el suero materno a las 24 a 48 horas de la fecundación. El FTE representa el fundamento de la prueba del embarazo durante los 10 primeros días del desarrollo.

Dispermia y triploidía

Aunque varios espermatozoides comienzan a penetrar en la zona pelúcida, habitualmente solamente uno entra en el ovocito y lo fecunda. En la fecundación pueden participar dos espermatozoides durante un proceso anómalo conocido como *dispermia,* que origina un cigoto con un grupo adicional de cromosomas. Las concepciones triploides representan alrededor del 20% de los abortos espontáneos con anomalías cromosómicas. Los **embriones triploides** (69 cromosomas) pueden tener un aspecto normal, pero casi siempre se abortan. Los fetos triploides abortados tienen *retraso del crecimiento intrauterino,* troncos desproporcionadamente pequeños y muchas otras anomalías del sistema nervioso central. Han llegado a nacer algunos niños triploides, pero todos murieron poco después.

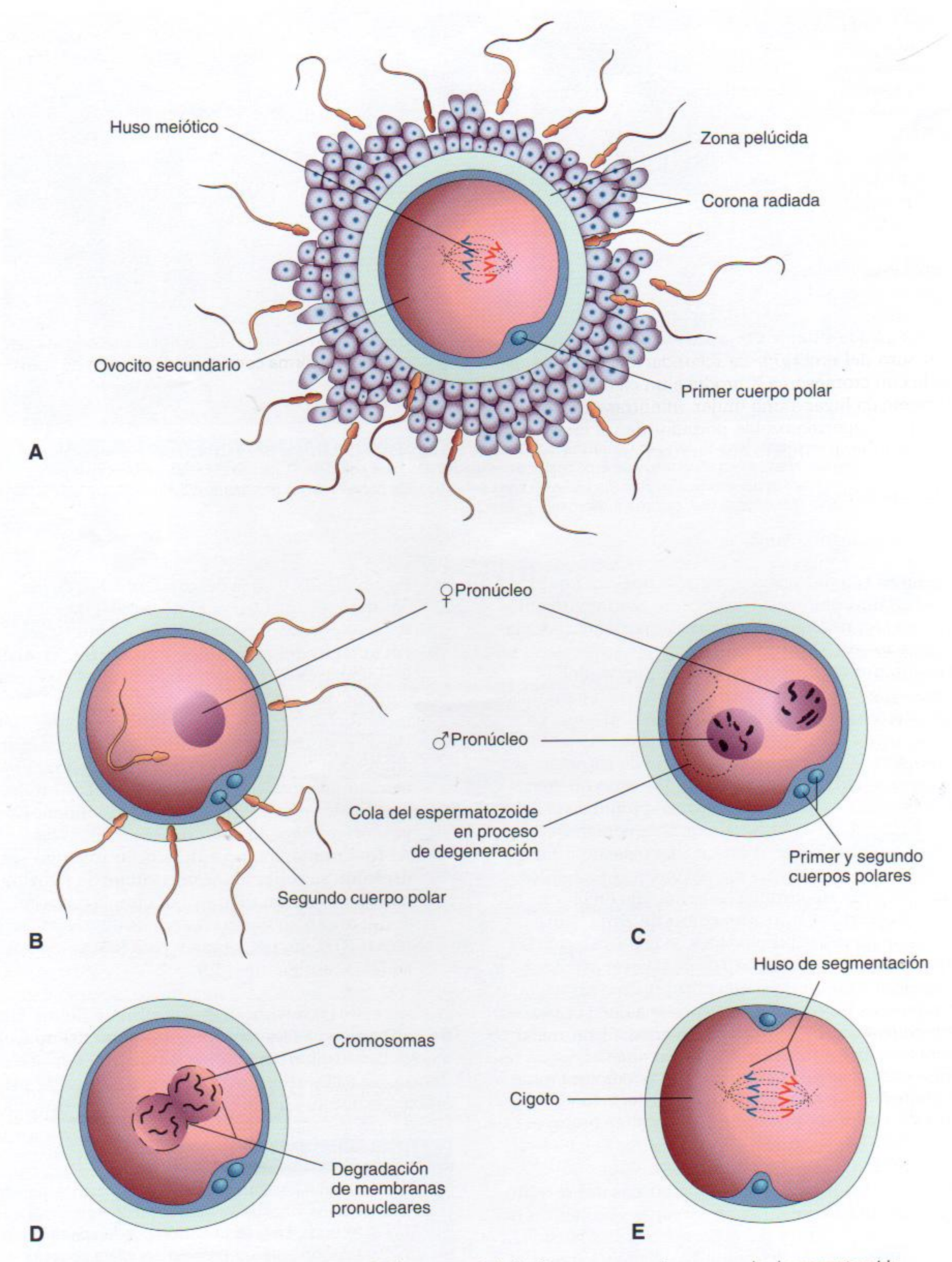


Figura 2 - 16. Diagramas que ilustran la fecundación, secuencia de fenómenos que comienzan cuando el espermatozoide entra en contacto con la membrana plasmática del ovocito secundario y finaliza con la mezcla de cromosomas maternos y paternos en la metafase de la primera división mitótica del cigoto. *A,* Ovocito secundario rodeado de espermatozoides, dos de los cuales han penetrado en la corona radiada. (Solamente se muestran cuatro de los 23 pares cromosómicos.) *B,* La corona radiada ha desaparecido, un espermatozoide ha penetrado en el ovocito y ha tenido lugar una segunda división meiótica, formando un ovocito maduro. El núcleo del ovocito es ahora el pronúcleo femenino. *C,* La cabeza del espermatozoide ha aumentado de tamaño para originar el pronúcleo masculino. Esta célula, una ovótida, contiene los pronúcleos masculino y femenino. *D,* Fusión de los pronúcleos. *E,* Se ha formado el cigoto, que contiene 46 cromosomas, el número diploide.

El cigoto es único desde el punto de vista genético debido a que la mitad de sus cromosomas procede de la madre y la otra mitad lo hace del padre. El cigoto contiene una nueva combinación de cromosomas que es distinta de la presente en las células de cualquiera de ambos progenitores. *Este mecanismo constituye la base de la herencia y de la variación en la especie humana.* La meiosis permite la distribución independiente de los cromosomas maternos y paternos en las células germinales (véase Figura 2-2). Al redistribuir segmentos de los cromosomas de ambos padres *el entrecruzamiento cromosómico* «baraja» los genes, produciendo así una recombinación del material genético. El sexo cromosómico del embrión se determina en la fecundación por el tipo de espermatozoide (X o Y) que fecunda al ovocito; por consiguiente, los gametos del padre, y no los de la madre, determinan el sexo del embrión. La fecundación por un espermatozoide con cromosoma X produce un cigoto 46,XX, que normalmente da lugar a una mujer, mientras que la fecundación por un espermatozoide portador de un cromosoma Y origina un cigoto 46,XY, que generalmente forma un varón.

La **fecundación:**

- estimula la finalización de la segunda división meiótica en el ovocito penetrado por un espermatozoide
- restablece el número normal diploide de cromosomas (46) en el cigoto
- genera variación en la especie humana a través de la mezcla de cromosomas maternos y paternos
- determina el sexo cromosómico del embrión; un espermatozoide con un cromosoma X produce un embrión femenino y otro con un cromosoma Y da lugar a un embrión masculino
- produce la activación metabólica de la ovótida e inicia la segmentación (división celular) del cigoto

Partenogénesis

Puede suceder la segmentación de un ovocito no fecundado mediante un proceso conocido como *partenogénesis;* puede darse de forma natural o inducida artificialmente. La partenogénesis es un fenómeno normal en algunas especies; por ejemplo, algunos huevos puestos por la abeja reina no están fecundados, pero se desarrollan partenogenéticamente. En otras especies (p. ej., conejos) se puede inducir el desarrollo partenogenético de forma experimental en un óvulo no fecundado. En *los seres humanos no ha ocurrido ningún caso comprobado de partenogénesis,* pero se podría desarrollar un embrión mediante la fusión del ovocito secundario y el segundo cuerpo polar. Sin embargo, no es probable que dichos embriones pudieran sobrevivir debido a que quizás incluyesen genes letales que provocarían su muerte y aborto precoz.

Preselección del sexo del embrión

Como el sexo del embrión depende de si el espermatozoide aporta un cromosoma X o Y al cigoto y los espermatozoides X e Y se forman en proporciones similares, se puede esperar que la relación del sexo en la fecundación *(relación del sexo primario)* fuese de 1 (100 niños por cada 100 niñas). Sin embargo, se sabe que en todos los países nacen más niños que niñas. En EE.UU., por ejemplo, la relación del sexo en el nacimiento *(relación del sexo secundario)* es de 1,05 (105 niños por cada 100 niñas). Se han puesto a punto diversas técnicas *in vitro* con el fin de separar los espermatozoides X e Y utilizando:

- la diferente capacidad de natación de los espermatozoides X e Y
- la distinta velocidad de migración de los espermatozoides en un campo eléctrico
- las diferencias microscópicas en el aspecto de los espermatozoides X e Y

La utilización de una muestra de espermatozoides seleccionados en la inseminación artificial puede dar lugar al sexo deseado. Algunos especialistas afirman que el momento y forma del coito puede permitir que una pareja elija el sexo de su hijo. No obstante, ningún método ha demostrado cambiar de forma consistente la relación de sexos.

Fecundación *in vitro* y transferencia de embriones

La fecundación *in vitro* (FIV) de ovocitos y la transferencia de los cigotos en segmentación al útero permitió tener hijos a muchas mujeres estériles (p. ej., debido a obstrucción de la trompa). El primero de estos niños nació en 1978. Desde entonces ha nacido alrededor de un millón de niños tras una intervención de FIV. Los pasos de la fecundación *in vitro* y la transferencia de embriones son los siguientes (Figuras 2-17 y 2-18):

- Se estimula el crecimiento y maduración de los folículos ováricos mediante la administración de gonadotropinas.
- Se aspiran varios ovocitos maduros de los folículos ováricos maduros mediante *laparoscopia* u observación de los ovarios con un laparoscopio. Asimismo, se pueden obtener ovocitos por medio de una aguja de diámetro grande con guía ecográfica insertada a través de la pared vaginal hacia el interior de los folículos ováricos.
- Los ovocitos se sitúan en una placa Petri que contiene un medio de cultivo especial y espermatozoides capacitados.
- Se observa mediante microscopia la fecundación de los ovocitos y la división de los cigotos.
- Los cigotos en segmentación en la etapa de cuatro a ocho células se transfieren introduciendo un catéter a través de la vagina y el canal cervical en el útero; la probabilidad de éxito de embarazo aumenta con la inserción de hasta cuatro embriones.
- La paciente permanece en decúbito supino (con la cara hacia arriba) durante varias horas.

Obviamente, las posibilidades de embarazos múltiples son mayores que cuando el embarazo es consecuencia de una ovulación, fecundación y paso de la mórula normales hacia el útero a través de la trompa. La incidencia de aborto espontáneo de los embriones transferidos es también más elevada de lo normal.

Crioconservación de embriones

Los embriones iniciales originados por la fecundación *in vitro* se pueden conservar durante períodos prolongados de tiempo mediante su congelación con un agente crioprotector (p. ej., glicerol). La transferencia satisfactoria de embriones con cuatro a ocho células y de blastocistos al útero después de su descongelación constituye actualmente una práctica habitual.

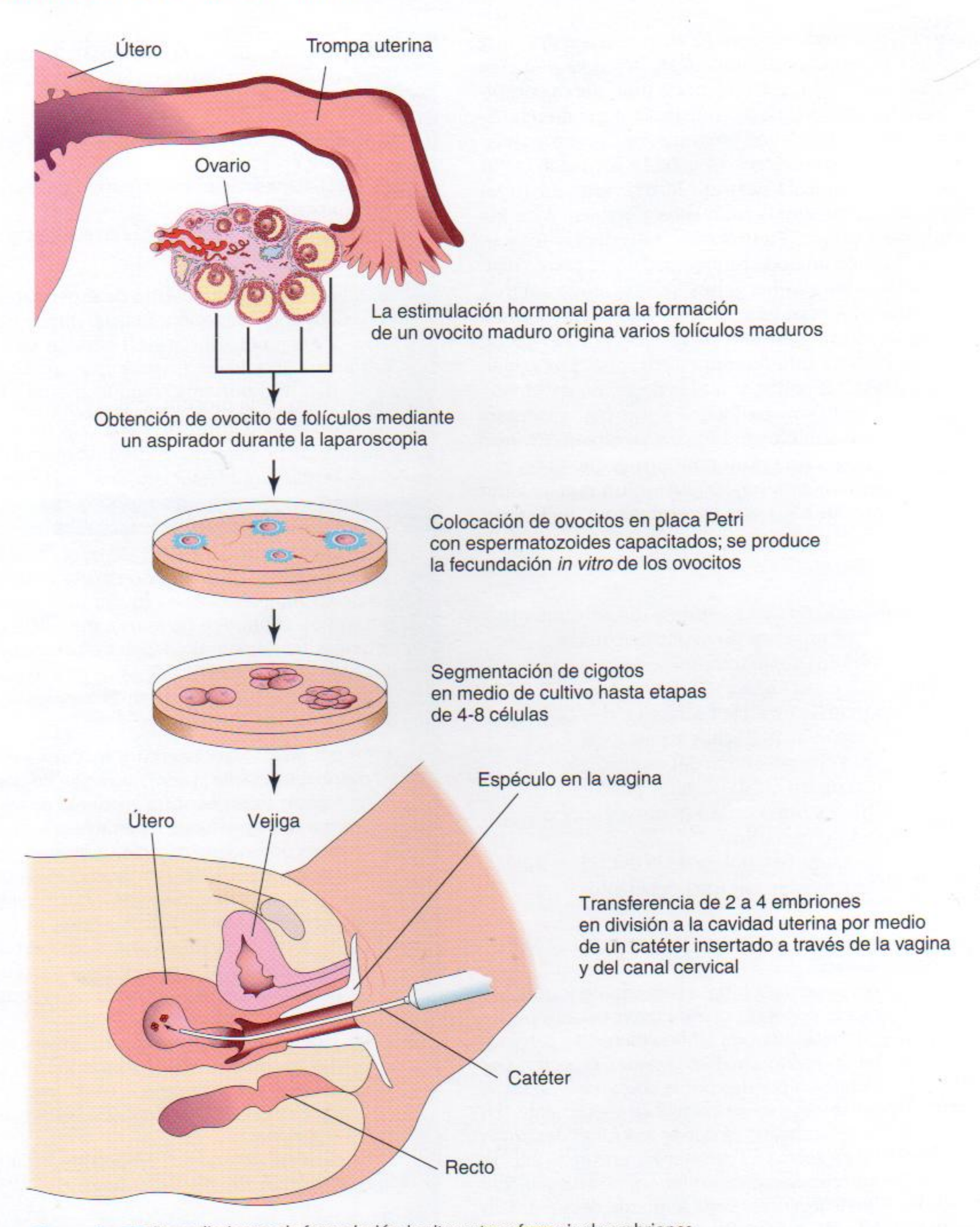


Figura 2 - 17. Procedimientos de fecundación *in vitro* y transferencia de embriones.

Inyección intracitoplasmática de espermatozoides

Se puede inyectar directamente un espermatozoide en el citoplasma de un ovocito maduro. Esta técnica se ha empleado con éxito en el tratamiento de parejas en las que la FIV ha fracasado o en casos en los que se dispone de un número excesivamente reducido de espermatozoides para la inseminación *in vitro.*

Fecundación *in vivo* asistida

Se denomina *transferencia intratubárica de gameto* (TITG) a una técnica que permite que la fecundación suceda en la trompa uterina. Implica la superovulación (semejante a la utilizada para FIV), extracción de ovocitos, obtención de espermatozoides y colocación laparoscópica de varios ovocitos y espermatozoides dentro de las trompas uterinas. Mediante esta técnica, la fecundación se produce en la ampolla, su localización habitual.

Madres de alquiler

Algunas mujeres producen ovocitos maduros, pero no pueden conseguir un embarazo, por ejemplo tras una extirpación del útero *(histerectomía).* En estos casos, se puede llevar a cabo la FIV y transferir los embriones al útero de otra mujer. La madre de alquiler alberga al embrión y al feto y lo entrega a la madre biológica después del nacimiento.

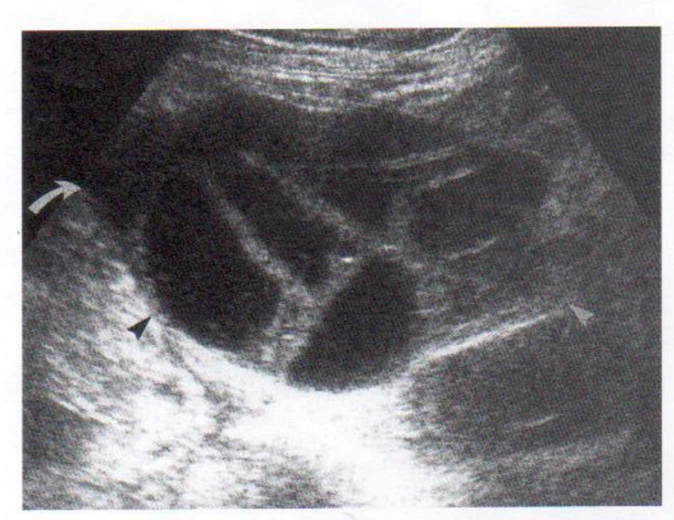


Figura 2 - 18. Síndrome de hiperestimulación ovárica. La ecografía transabdominal muestra un ovario poliquístico *(puntas de flecha)* y ascitis *(flecha curva)* en una paciente embarazada mediante fecundación asistida.

Segmentación del cigoto

La segmentación consiste en divisiones mitóticas repetidas del cigoto que comportan un rápido aumento del número de células. Estas células embrionarias o **blastómeros** se hacen más pequeñas con cada división de segmentación (Figuras 2-19 y 2-20). En primer lugar, el cigoto se divide en dos blastómeros, que a continuación lo hacen en cuatro blastómeros y así sucesivamente. La segmentación se suele producir cuando el cigoto se desplaza a lo largo de la trompa uterina hacia el útero (véase Figura 2-23). Durante la segmentación, el cigoto se encuentra dentro de la zona pelúcida bastante gruesa que es transparente al microscopio óptico. La división del cigoto en blastómeros comienza unas 30 horas después de la fecundación. Las divisiones de segmentación ulteriores se suceden, formando de forma progresiva blastómeros de menor tamaño (véase Figura 2-19). A partir de la etapa de nueve células, los blastómeros alteran su forma y se alinean estrechamente para formar una masa celular compacta. Probablemente, este fenómeno de **compactación** es mediado por glicoproteínas de adherencia de la superficie celular. La compactación permite una mayor interacción entre las células y constituye un requisito previo a la segregación de las células internas que forman la masa celular interna o *embrioblasto* del blastocisto (véase Figura 2-19*E* y *F*). Cuando existen entre 12 y 32 blastómeros, el ser humano en desarrollo se designa como **mórula** (L. *morus*, mora). Las células internas de la mórula *(masa celular interna)* están rodeadas de una capa de células que constituye la *capa celular externa*. La mórula esférica se forma unos tres días después de la fecundación y se introduce en el útero. Se denomina así debido a su parecido con el fruto de la morera o de la zarzamora.

No disyunción de cromosomas

Si no se produce la *disyunción* (falta de separación de un par de cromosomas) durante una división de segmentación inicial de un cigoto, se origina un embrión con dos o más linajes celulares con distintos complementos cromosómicos. Las personas en las cuales existe *mosaicismo numérico* se denominan *mosaicos;* por ejemplo, un cigoto con un cromosoma 21 adicional podría perderlo durante una división temprana del cigoto. Por consiguiente, algunas células del embrión tendrían un complemento cromosómico normal y otras presentarían un cromosoma 21 adicional. Por lo general, los individuos que son mosaicos para una trisomía determinada, como el *síndrome de Down en mosaico,* están afectados con menor gravedad que aquellos que presentan la situación no mosaico usual.

Formación del blastocisto

Poco después de la entrada de la mórula en el útero (aproximadamente cuatro días después de la fecundación) aparece un espacio lleno de líquido, denominado **cavidad del blastocisto,** dentro de la mórula (véase Figura 2-19*E*). El líquido pasa desde la cavidad uterina a través de la zona pelúcida para formar dicho espacio. A medida que el líquido aumenta en la cavidad del blastocisto, los blastómeros se separan en dos partes:

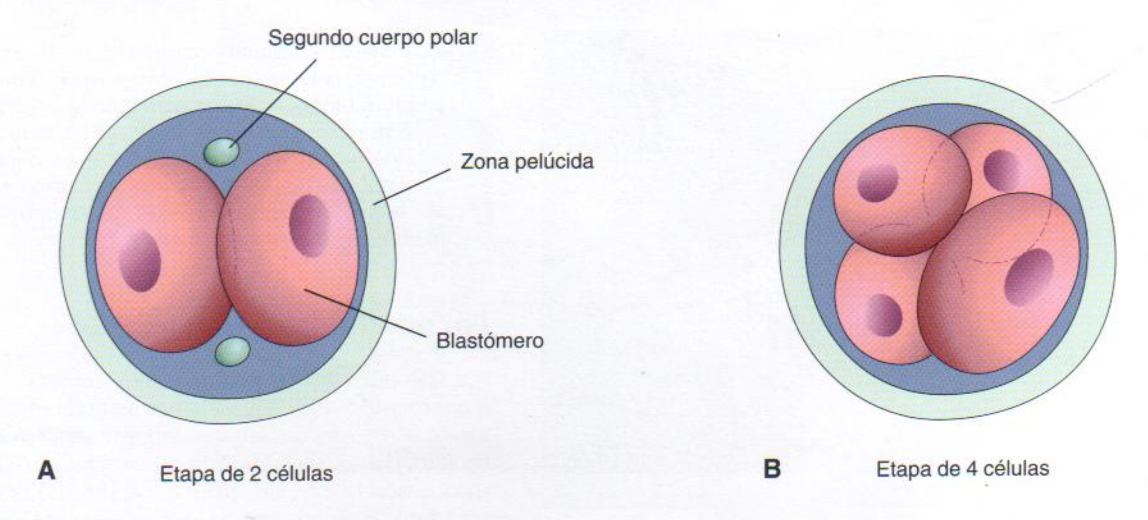
- una capa de células externas delgada, el **trofoblasto** (Gr. *trophe*, nutrición), que origina la parte embrionaria de la placenta
- un grupo de blastómeros centrales, la **masa celular interna,** que forma el embrión; como constituye el primordio del embrión, la masa celular interna se denomina **embrioblasto**

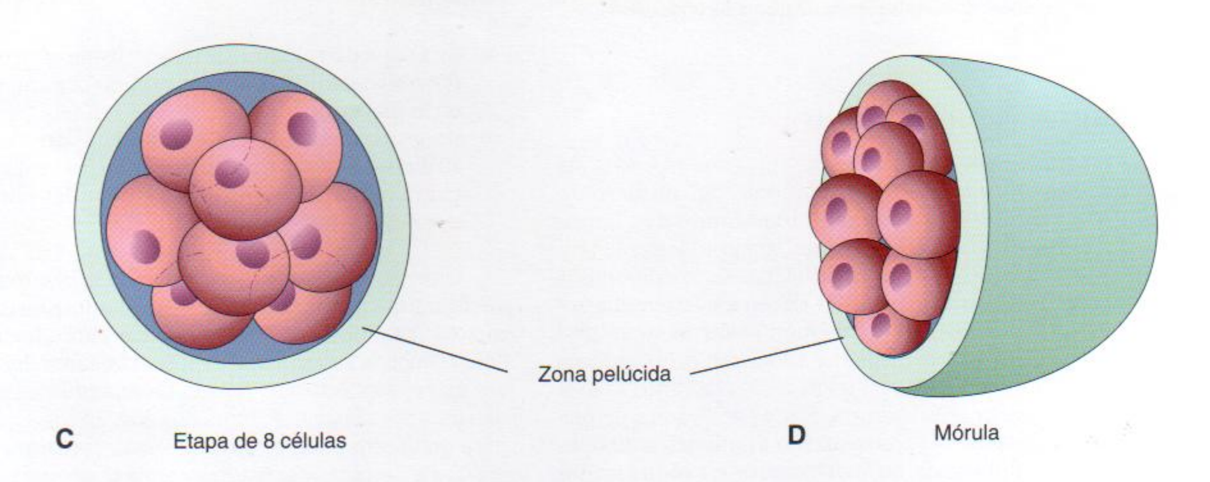
Durante esta etapa del desarrollo o **blastogenia** el producto de la concepción se conoce como **blastocisto** (Figura 2-21). El embrioblasto se proyecta ahora hacia la cavidad del blastocisto y el trofoblasto forma la pared del mismo. Una vez que el blastocisto ha flotado libremente en las secreciones uterinas por espacio de unos dos días, la zona pelúcida degenera gradualmente hasta desaparecer (véanse Figuras 2-19*F* y 2-21*A*). Se han observado *in vitro* el *desprendimiento de la zona pelúcida y el desarrollo del blastocisto.* Dicho desprendimiento permite que el blastocisto aumente rápidamente de tamaño. Mientras flota en el útero, este embrión inicial obtiene nutrientes de las secreciones de las glándulas uterinas.

Unos *seis días después de la fecundación* (día 20 de un ciclo menstrual de 28 días), el blastocisto se adhiere al epitelio endometrial, por lo general cerca de su **polo embrionario** (Figura 2-22*A*). En cuanto se ha fijado a dicho epitelio, el trofoblasto comienza a proliferar con rapidez y se transforma gradualmente en dos capas (véase Figura 2-22*B*):

- una capa interna de **citotrofoblasto**
- una masa externa de **sincitiotrofoblasto,** formada por una masa protoplásmica multinucleada en la que no se pueden observar límites intercelulares

La diferenciación del trofoblasto está modulada por factores intrínsecos y de la matriz extracelular en secuencias programadas detalladamente. *Después de alrededor de seis días,* los procesos filiformes del sincitiotrofoblasto se extienden a través del epitelio endometrial e invaden el tejido conjuntivo. Al finalizar la primera semana, el blastocisto se ha implantado superficialmente en la capa compacta del endometrio y se alimenta de los tejidos erosionados (véase Figura 2-22*B*). El sincitiotrofoblasto, con una gran capacidad invasiva, crece con gran rapidez en la zona adyacente al embrioblasto, que se denomina *polo embrionario.* El sincitiotrofoblasto produce enzimas que erosionan





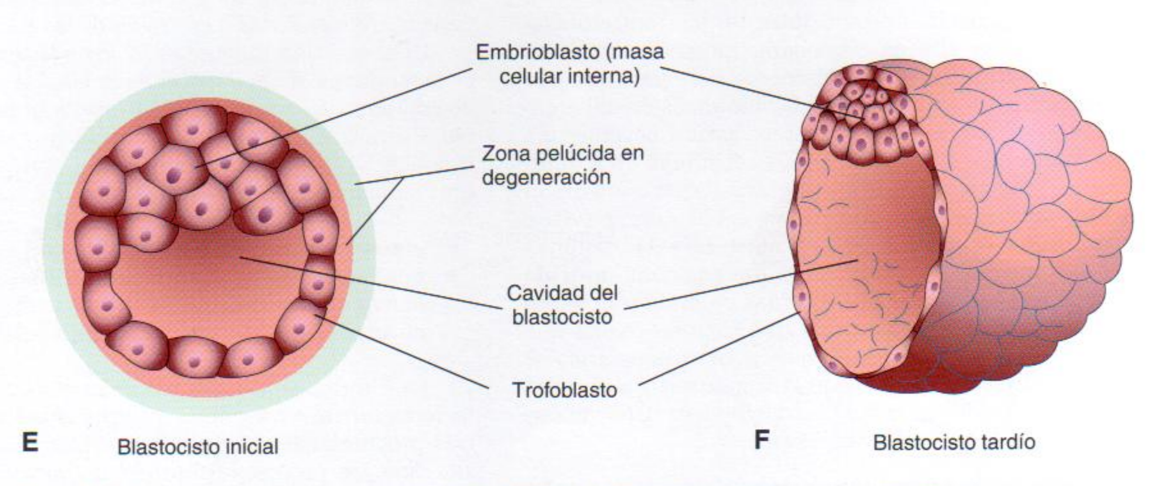


Figura 2-19. Dibujos que ilustran la segmentación del cigoto y la formación del blastocisto. *A* a *D* muestran diversas etapas de la segmentación. El período de mórula comienza en la etapa de 12 a 16 células y termina cuando se forma el blastocisto. *E* y *F* son cortes de blastocistos. La zona pelúcida ha desaparecido hacia finales de la etapa del blastocisto (5 días). Los segundos cuerpos polares en *A* son células pequeñas y carentes de función que degeneran enseguida. La división del cigoto y formación de la mórula sucede a medida que el cigoto en segmentación pasa a través de la trompa uterina. La formación del blastocisto suele tener lugar en el útero. Aunque la segmentación aumenta el número de blastómeros, obsérvese que cada una de las células hija es menor que la célula progenitora. Como resultado de ello, no se produce un aumento del tamaño del embrión en desarrollo hasta que la zona pelúcida ha degenerado. A continuación, el blastocisto aumenta considerablemente.

Corona radiada
(compuesta de células foliculares)
Blastómero
Cuerpo polar
(célula no funcional)
Espermatozoide en degeneración
Zona pelúcida
A
B
C
D

Figura 2-20. *A,* Etapa de dos células de un cigoto en segmentación que se desarrolla *in vitro.* Obsérvese que está rodeado de numerosos espermatozoides. (Por cortesía del Dr. MT Zenzes, In Vitro Fertilization Program, Toronto Hospital, Toronto, Ontario, Canadá.) *B,* FIV (fecundación *in vitro*), embrión humano de dos células. Se ha retirado la zona pelúcida (ZP). Todavía está presente un pequeño cuerpo polar (rosa) redondeado en la superficie de un blastómero. SEM coloreada artificialmente (CA) ×1.000. *C,* Embrión humano de tres células, FIV, SEM, ×1.300. *D,* Embrión humano de ocho células, FIV, SEM, x1100. Obsérvense los blastómeros redondos de gran tamaño con varios espermatozoides unidos. (Tomado de Makabe S, Naguro T, Motta PM: Three dimensional features of human cleaving embryo by ODO method and field emission scanning electron microscopy. En Motta PM: *Microscopy of Reproduction and Development: A Dynamic Approach.* Roma, Antonio Delfino Editore, 1997.)

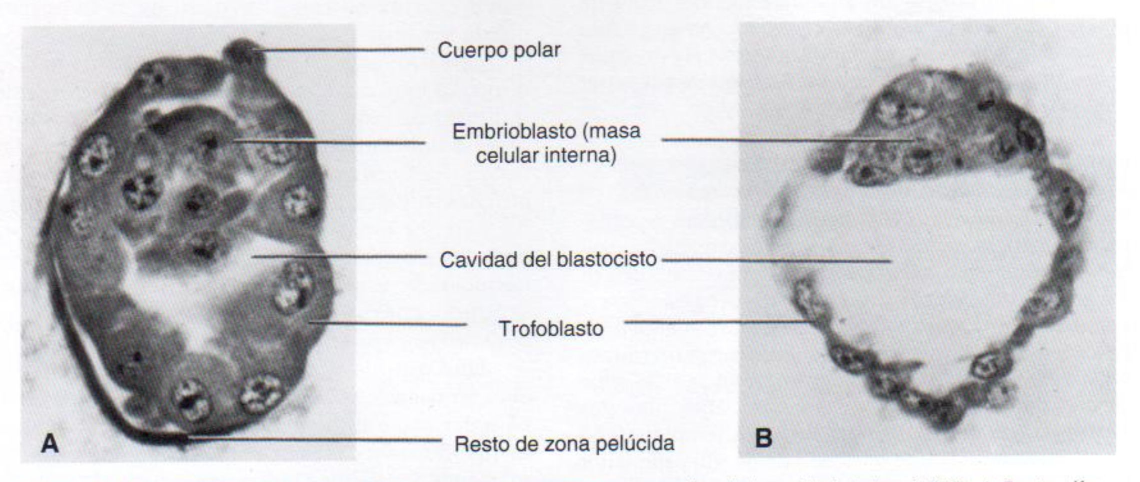


Figura 2-21. Microfotografías de cortes de blastocistos humanos recuperados de la cavidad uterina (×600). *A,* Cuatro días; la cavidad del blastocisto empieza a formarse y la zona pelúcida es deficiente en la parte del blastocisto. *B,* Cuatro días y medio; la cavidad del blastocisto ha aumentado de tamaño y el embrioblasto y trofoblasto están bien definidos. La zona pelúcida ha desaparecido. (Tomado de Hertig AT, Rock J, Adams EC: *Am J Anat* 98:435, 1956. Por cortesía de Carnegie Institution of Washington.)

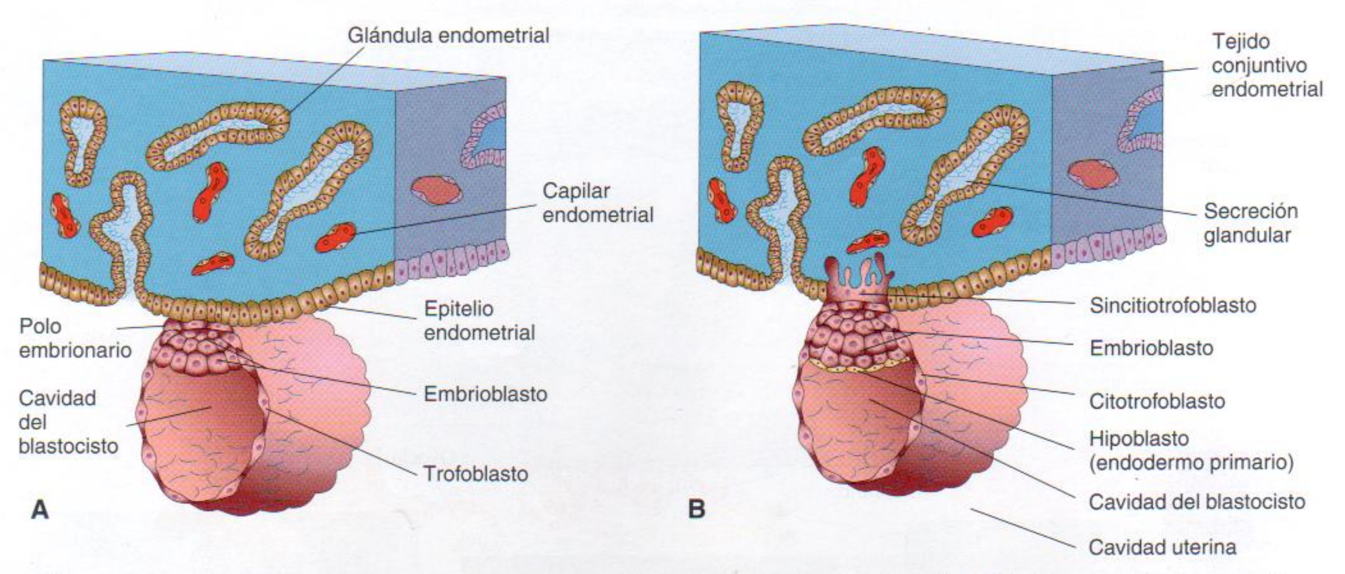


Figura 2 - 22. Fijación del blastocisto al epitelio endometrial durante las etapas iniciales de su implantación. *A,* Seis días; el trofoblasto se ha unido al epitelio endometrial en el polo embrionario del blastocisto. B, Siete días; el sincitiotrofoblasto ha penetrado en el epitelio y ha comenzado a invadir el tejido conjuntivo endometrial. A algunos estudiantes les resulta difícil interpretar este tipo de ilustraciones debido a que en los estudios histológicos se suele dibujar el epitelio endometrial hacia arriba, mientras que en los embriológicos el embrión se muestra por lo general con su superficie dorsal hacia arriba. Dado que el embrión se implanta en su futura superficie dorsal, aparecería al revés si se siguieran las directrices histológicas. En este libro se siguen esas directrices cuando el endometrio es la consideración dominante (p. ej., Figura 2-6C) y la norma embriológica en el caso que el embrión constituya el foco de interés, como en las ilustraciones adyacentes.

los tejidos maternos, permitiendo al blastocisto introducirse en el endometrio. *Alrededor del séptimo día,* en la superficie del embrioblasto que da a la cavidad del blastocisto aparece una capa de células, el **hipoblasto** (endodermo primario) (véase Figura 2-22*B*). Los datos embriológicos comparativos sugieren que el hipoblasto procede de la deslaminación del embrioblasto.

Diagnóstico de trastornos genéticos previo a la implantación

Mediante las técnicas de micromanipulación y aplicación de ADN actuales se puede diagnosticar antes de la implantación a un cigoto en división con riesgo de un trastorno genético concreto. Es posible determinar el sexo a partir de un blastómero obtenido de un cigoto en división con seis a ocho células y su análisis de amplificación del ADN de secuencias del cromosoma Y. Esta técnica se ha empleado para detectar embriones femeninos durante la FIV en casos en los que un embrión masculino tiene riesgo de presentar un trastorno grave ligado al cromosoma X.

Embriones anómalos y abortos espontáneos

Muchos cigotos, mórulas y blastocistos se abortan espontáneamente. La implantación temprana del blastocisto constituye un período crítico del desarrollo que puede no ocurrir debido a la producción inadecuada de progesterona y estrógenos por el cuerpo lúteo. Los médicos atienden en ocasiones a pacientes que afirman que sufrieron un retraso de varios días en su último ciclo menstrual y que el flujo fue excepcionalmente abundante. Es muy probable que estas mujeres hayan sufrido abortos espontáneos tempranos. Se estima que la tasa global de tales abortos se sitúa alrededor del 45%. Los *abortos espontáneos tempranos* son consecuencia de distintos motivos, como la presencia de anomalías cromosómicas. Más de la mitad de los abortos espontáneos reconocidos se debe a dichas anomalías. La pérdida temprana de embriones, que anteriormente se llamó *desperdicio del embarazo,* parece representar un mecanismo de eliminación de productos de la concepción anómalos que no se hubiesen desarrollado con normalidad, es decir, existe un cribado natural de embriones. Sin él, la incidencia de malformaciones congénitas sería mucho mayor.

Resumen de la primera semana

El desarrollo humano comienza con la fecundación, pero antes de la unión del ovocito y el espermatozoide suceden diversos fenómenos importantes (p. ej., la gametogenia). Los ovocitos son producidos por el ovario *(ovogenia)* y expulsados durante la *ovulación*. Las fimbrias de la pared uterina barren al ovocito hacia la ampolla, donde puede ser fertilizado. Los espermatozoides se generan en los testículos *(espermatogenia)* y se almacenan en el epidídimo. La eyaculación del semen durante el coito deposita millones de espermatozoides en la vagina alrededor del orificio del cuello uterino. Varios cientos de ellos pasan a través del útero y se introducen en las trompas uterinas. Muchos rodean al ovocito secundario si existe. Cuando un ovocito entra en contacto con un espermatozoide completa su segunda división meiótica. Como consecuencia de ello, se forman un ovocito maduro y un segundo cuerpo polar. El núcleo del ovocito maduro constituye el *pronúcleo femenino.*

Una vez que el espermatozoide ha penetrado en el ovocito, su cabeza se separa de la cola y aumenta de tamaño para dar lugar al *pronúcleo masculino*. La fecundación finaliza cuando ambos pronúcleos se han unido y los cromosomas maternos y paternos se han mezclado durante la metafase de la primera división mitótica del *cigoto*. Al desplazarse por la trompa uterina hacia el útero, el cigoto sufre *segmentación* (una serie de divisiones celulares mitóticas) y origina células de menor tamaño, los *blastómeros*. Unos tres días des-

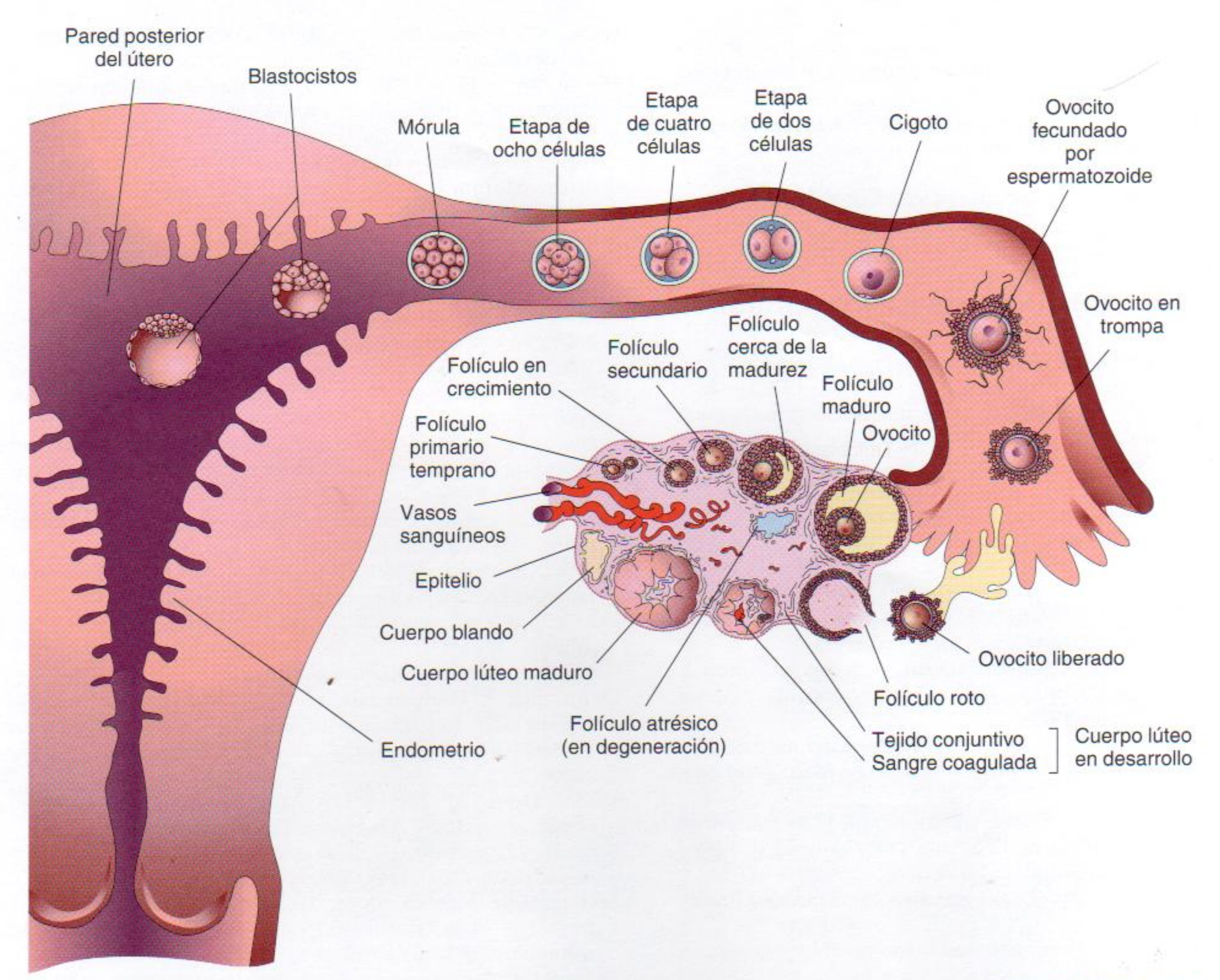


Figura 2 - 23. Resumen del ciclo ovárico, fecundación y desarrollo humano durante la primera semana. La primera etapa del desarrollo se inicia con la fecundación en la trompa uterina y finaliza cuando se forma el cigoto. La etapa 2 (días 2 a 3) incluye las fases iniciales de segmentación (de 2 a 32 células, la mórula). La etapa 3 (días 4 a 5) consiste en el blastocisto libre (no fijado). La etapa 4 (días 5 a 6) está representada por el blastocisto unido a la pared posterior del útero, el lugar habitual de implantación. Los blastocistos se han cortado para mostrar su estructura interna.

pués de la fecundación, una masa de 12 o más blastómeros (la *mórula*) penetra en el útero.

Enseguida se forma una cavidad en la mórula, convirtiéndola en un *blastocisto* formado por:

- el embrioblasto, que da lugar al embrión y algunos tejidos extraembrionarios
- la *cavidad del blastocisto*, un espacio lleno de líquido
- el *trofoblasto*, una delgada capa del células externas

El trofoblasto engloba al embrioblasto y la cavidad del blastocisto y forma posteriormente estructuras extraembrionarias y la parte embrionaria de la placenta. Entre cuatro y cinco días después de la fecundación se desprende la zona pelúcida y el trofoblasto cercano al embrioblasto se fija al epitelio endometrial. El trofoblasto adyacente al polo embrionario se diferencia en dos capas, un *sincitiotrofoblasto* externo y un *citotrofoblasto* interno. La primera de ellas invade el epitelio endometrial y el tejido conjuntivo subyacente. Al mismo tiempo, se forma el *hipoblasto,* una capa cúbica en la superficie profunda del embrioblasto. Al finalizar la primera semana, el blastocisto está implantado de modo superficial en el endometrio.

Problemas con orientación clínica

1. ¿Cuál es la causa principal de las anomalías cromosómicas numéricas? Defina este proceso. ¿Cuál es el resultado habitual de esta anomalía cromosómica?
2. Durante la segmentación *in vitro* de un cigoto, todos los blastómeros de la mórula parecen disponer de un conjunto adicional de cromosomas. Explique cómo ha podido suceder. ¿Puede tal mórula dar lugar a un feto viable?
3. En las parejas infértiles, la incapacidad de concebir se puede atribuir a algún factor en la mujer o en el varón. ¿Cuál es el motivo principal de *a)* infecundidad femenina y *b)* infecundidad masculina?
4. Algunas personas tienen una combinación de células con 46 y 47 cromosomas (p. ej., algunos individuos con síndrome de Down son mosaicos). ¿Cómo se forman los mosaicos? ¿Tendrían los niños con mosaicismo y síndrome de Down los mismos problemas que otros niños con dicho trastorno? ¿En qué etapa del desarrollo se origina el mosaicismo? ¿Se puede diagnosticar esta anomalía cromosómica antes del nacimiento?
5. Una mujer joven que temía estar embarazada se informó acerca de las llamadas «píldoras del día después» (píldo-

ras para control de la natalidad postcoito). ¿Qué le diría? ¿Se consideraría un aborto la interrupción de un embarazo tan temprano?

6. ¿Cuál es la anomalía más frecuente en los embriones que sufren un aborto espontáneo temprano?

El análisis de estos problemas aparece al final del libro.

Bibliografía y lecturas recomendadas

Allen CA, Green DPL: The mammalian acrosome reaction: gateway to sperm fusion with the oocyte. *BioEssays 19*:241, 1997.

Beier HM: Die molekulare Biologie der Befructungskaskade und der beginnenden Embryonalentwicklung. *Ann Anat 174*:491, 1992.

Bissonette F, Lapensée L: Investigating and treating infertility. How far have we come? Part I. *Canadian J Diagnosis 18*:65, 2001.

Burmeister L, Palermo GD, Rosenwaks Z: IVF: The new era. *Int J Fertil 46*:137, 2001.

Carr DH, Gedeon M: Population cytogenetics of human abortuses. *In* Hook EB, Porter IH (eds): *Population Cytogenetics: Studies in Humans*. New York, Academic Press, 1977.

Clermont Y, Trott M: Kinetics of spermatogenesis in mammals: seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal. *Physiol Rev 52*:198, 1972.

Cooke HJ, Hargreave T, Elliott DJ: Understanding the genes involved in spermatogenesis: a progress report. *Fertil Steril 69*:989, 1998.

Dill-Macky MJ, Atri M: Ovarian sonography. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Eisenbach M, Tur-Kaspa I: Do eggs attract spermatozoa? *BioEssays 21*:203, 1999.

Evans JP: Getting sperm and egg together: things conserved and things diverged. *Biol Reprod 63*:355, 2000.

Fimia GM, Morlon A, Macho B, et al: Transcriptional cascades during spermatogenesis: pivotal role of CREM and ACT. *Mol Cell Endocrinol 179*:17, 2001.

Geber S, Winston RM, Handyside AH: Proliferation of blastomeres from biopsied cleavage stage human embryos in vitro: an alternative to blastocyst biopsy for preimplantation diagnosis. *Hum Reprod 10*:1492, 1995.

Greenwold N, Jauniaux EJ: Collection of villous tissue under ultrasound guidance to improve the cytogenetic study of early pregnancy failure. *Hum Reprod 17*:452, 2002.

Guraya SS: Cellular and molecular biology of capacitation and acrosome reaction in spermatozoa. *Int Rev Cytol 199*:1, 2000.

Handel MA (ed): *Meiosis and Gametogenesis*. Orlando, Academic Press, 1997.

Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, et al: The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Eng J Med 346*:725, 2002.

Hardy K, Wright C, Rice S, et al: Future developments in assisted reproductions in humans. *Reproduction 123*:171, 2002.

Hertig AT, Rock J, Adams EC, Menkin MC: Thirty-four fertilized human ova, good, bad, and indifferent, recovered from 210 women of known fertility. *Pediatrics 23*:202, 1959.

Hillier SG: Gonadotropic control of ovarian follicular growth and development. *Mol Cell Endocrinol 179*:39, 2001.

Horne AW, White JO, Lalani E: The endometrium and embryo implantation. *Bri Med J 321*:1301, 2000.

Khalifeh FA, Sarraf M, Dabit ST: Full-term delivery following intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa extracted from frozen-thawed testicular tissue. *Hum Reprod 12*:87, 1997.

Kubiak JZ, Johnson M: Human infertility, reproductive cloning and nuclear transfer: a confusion of meanings. *BioEssays 23*: 359, 2001.

Latham KE: Mechanisms and control of embryonic genome activation in mammalian embryos. *Int Rev Cytol 193*:71, 1999.

Magerkurth C, Topfer-Petersen E, Schwartz P, Michelmann HW: Scanning electron microscopy analysis of the human zona pellucida: influence of maturity and fertilization on morphology and sperm binding pattern. *Hum Reprod 14*:1057, 1999.

Moore KL, Agur AMR: *Essential Clinical Anatomy*. 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 2001.

Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embryology*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

O'Rahilly R: *Developmental Stages in Human Embryos. Part A. Embryos of the First Three Weeks (Stages 1 to 9)*. Washington, DC, Carnegie Institution of Washington, 1973.

Oehninger S, Hodgen GD: Hypothalamic-pituitary-ovary-uterine axis. *In* Copeland LJ, Jarrell J, McGregor J (eds): *Textbook of Gynecology*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Rock J, Hertig AT: The human conceptus during the first two weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol 55*:6, 1948.

Scott Jr, RT, Hodgen GD: The ovarian follicle: life cycle of a pelvic clock. *Clin Obstet Gynecol 33*:551, 1990.

Settlage DSF, Motoshima M, Tredway DR: Sperm transport from the external cervical os to the fallopian tubes in women. *Fertil Steril 24*:655, 1973.

Sjoberg N-O, Hamberger L: Blastocyst Development and Early Implantation. *Hum Reprod 15 (Supp 6)*: vol 15, 2000.

Steptoe PC, Edwards RG: Birth after implantation of a human embryo. *Lancet 2*:36, 1978.

Strom CM, Strom S, Levine E, et al: Obstetric outcomes in 102 pregnancies after preimplantation genetic diagnosis. *Am J Obstet Gynecol 182*:1629, 2000.

Sutcliffe AG: Intracytoplasmic sperm injection and other aspects of new reproductive technologies. *Arch Dis Child 83*:48, 2000.

Swan SH, Elkin EP: Declining semen quality: can the past inform the present? *BioEssays 21*:614, 1999.

Veeck LL (ed): *Atlas of Human Gametes and Early Conceptus*. New York, Parthenon Publishing Group, 2000.

Weremowicz S, Sandstrom DJ, Morton CC, et al: Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) for rapid detection of aneuploidy: experience in 911 prenatal cases. *Prenat Diagn 21*:262, 2001.

Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, et al: Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature 385*:810, 1997

Winston NJ: Developmental failure in preimplantation human conceptuses. *Int Rev Cytol 164*:139, 1996.

Wylie C: Germ cells. *Curr Opin Genet Dev 10*:410, 2000.

3

Formación del disco embrionario bilaminar: segunda semana

La implantación del blastocisto finaliza durante la segunda semana. A medida que tiene lugar este proceso, se producen cambios morfológicos en el embrioblasto que originan un disco embrionario bilaminar compuesto de epiblasto e hipoblasto (Figura 3-1). El **disco embrionario** da lugar a las capas germinales que forman todos los tejidos y órganos del embrión. Las estructuras extraembrionarias que se forman durante la segunda semana son la cavidad amniótica, el amnios, el saco vitelino, el tallo de conexión y el saco coriónico.

Finalización de la implantación y continuación del desarrollo embrionario

La implantación del blastocisto, que se inició a finales de la primera semana, termina hacia el final de la segunda semana. El **sincitiotrofoblasto** erosivo invade el tejido conjuntivo endometrial, que sustenta a los capilares y las glándulas endometriales. A medida que esto sucede, el blastocisto se incluye lentamente en el endometrio. Las células sincitiotrofoblásticas desplazan a las células endometriales en la zona central del lugar de implantación. Estas células sufren procesos de *apoptosis* (muerte celular programada), facilitando la invasión del endometrio materno durante la implantación. En este proceso participan las enzimas proteolíticas producidas por el sincitiotrofoblasto, así como prostaciclina derivada de COX-2 y ligando *Fas* presentes en el lugar de implantación. Las células del tejido conjuntivo situadas alrededor de dicho sitio acumulan glucógeno y lípidos y adquieren un aspecto poliédrico. Algunas de estas células, **células deciduales,** situadas en posición adyacente al sincitiotrofoblasto en proceso de penetración degeneran. El sincitiotrofoblasto incorpora a las células que degeneran y que suponen una rica fuente de nutrientes para el embrión.

A medida que se produce la implantación del blastocisto (Figura 3-1), una porción mayor del trofoblasto entra en contacto con el endometrio y se diferencia en:

- el **citotrofoblasto,** una capa mononucleada de células con actividad mitótica y que forma nuevas células que migran hacia la masa creciente del sincitiotrofoblasto, donde se fusionan y pierden sus membranas celulares
- el **sincitiotrofoblasto,** una masa multinucleada en expansión rápida en la que no es posible distinguir límites celulares.

El sincitiotrofoblasto produce una hormona, la *gonadotropina coriónica humana* (hCG), que pasa a la sangre materna a través de las lagunas (L. *lacunae*, cavidades huecas) del sincitiotrofoblasto (Figura 3-1*C*). La hCG mantiene la actividad hormonal del cuerpo lúteo en el ovario durante el embarazo y constituye el fundamento de las *pruebas del embarazo.* Se dispone de pruebas radioinmunológicas de gran sensibilidad para detectar la hCG y el embarazo. Los anticuerpos utilizados en ellas son específicos para la subunidad beta de la hormona. El sincitiotrofoblasto produce una cantidad suficiente de hCG hacia finales de la segunda semana para dar resultados positivos en la prueba del embarazo, aunque la mujer no sea consciente de estar encinta.

Formación de la cavidad amniótica, disco embrionario y saco vitelino

A medida que avanza el blastocisto aparece un espacio en el embrioblasto que constituye el primordio de la **cavidad amniótica** (véase Figura 3-1*A*). Poco después se separan del epiblasto las células aminogénicas (formadoras de amnios) o *amnioblastos* y forman el **amnios,** que rodea la cavidad amniótica (véase Figura 3-1*B* y *C*). Al mismo tiempo, se producen cambios morfológicos en el embrioblasto que se traducen en la formación de una placa bilaminar aplanada y casi circular de células, el **disco embrionario,** compuesto por dos capas (Figura 3-2*A*):

- **epiblasto,** la capa más gruesa, está formada por células cilíndricas altas relacionadas con la cavidad amniótica
- **hipoblasto,** constituido por células cúbicas pequeñas adyacentes a la cavidad exocelómica

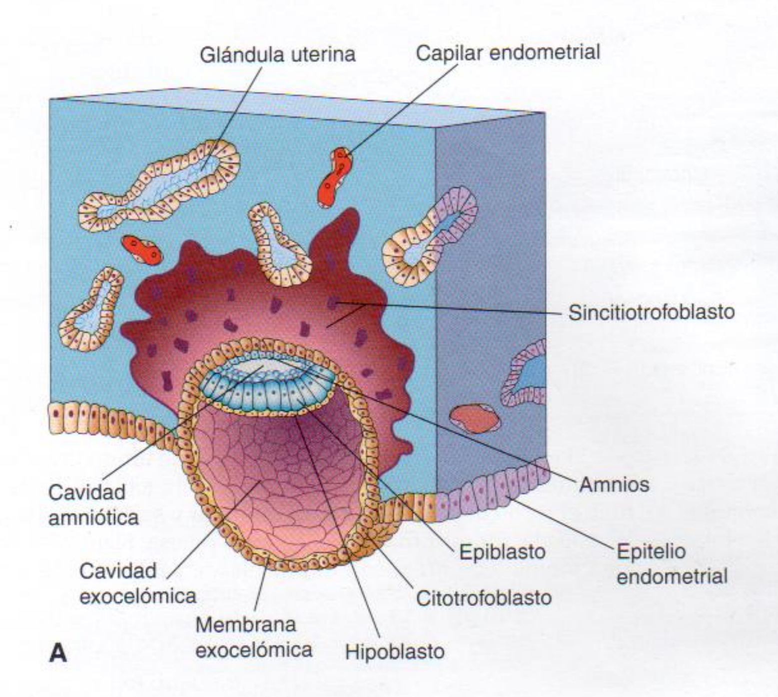
El epiblasto forma el suelo de la cavidad amniótica y se continúa en la periferia con el amnios. El hipoblasto constituye el techo de la **cavidad exocelómica** y se continúa con la delgada **membrana exocelómica** (véase Figura 3-1*B*). Esta membrana, junto con el hipoblasto, conforma el **saco vitelino primario.** El disco embrionario se encuentra ahora entre la cavidad amniótica y dicho saco (véase Figura 3-1*C*). Las células del endodermo del saco vitelino forman una capa de tejido conjuntivo, el **mesodermo extraembrionario** (véase Figura 3-2*A*), que rodea al amnios y al saco vitelino. Este mesodermo se compone después de células procedentes de la línea primitiva (véase Capítulo 4). El saco vitelino y la cavidad amniótica posibilitan los movimientos morfogenéticos de las células del disco embrionario.

A medida que se forman el amnios, el disco embrionario y el saco vitelino primario, aparecen cavidades aisladas o **lagunas** en el sincitiotrofoblasto (véanse Figuras 3-1*C* y 3-2) que enseguida se rellenan de una mezcla de sangre materna de los capilares endometriales rotos y de secreciones de las glándulas uterinas erosionadas. La sangre materna de las lagunas también contiene hCG producida por el sincitiotrofoblasto, que mantiene el **cuerpo lúteo,** una estructura glandular endocrina que secreta estrógenos y progesterona para mantener el embarazo. El líquido de los espacios lacunares o *embriotrofo* (Gr. *trophe*, nutrición) pasa al disco embrionario por difusión y aporta material nutritivo al embrión.

La comunicación de los capilares endometriales erosionados con las lagunas establece la **circulación uteroplacentaria inicial.** Al fluir la sangre materna hacia las lagunas suministra oxígeno y sustancias nutritivas al embrión. La *sangre oxigenada* entra en las lagunas desde las *arterias endometriales espirales* y la *sangre desoxigenada* sale de ellas a través de las venas endometriales.

El producto de la concepción humano de 10 días de edad (embrión y membranas embrionarias) está totalmente incluido en el endometrio (véase Figura 3-2*A*). Durante unos dos días, existe un defecto en el epitelio endometrial que es ocluido por un **tapón de cierre** formado por un coágulo fibrinoso de sangre. Alrededor del día 12, este tapón está cubierto por un epitelio uterino casi completamente regenerado (véase Figura 3-2*B*). Durante la implantación del producto de la concepción, las células del tejido conjuntivo endometrial sufren una transformación, la **reacción decidual.** Después de volverse tumefactas por la acumulación de glucógeno y lípidos en sus citoplasmas se denominan **células deciduales.** La función primaria de la reacción decidual es constituir un lugar privilegiado para el producto de la concepción desde el punto de vista inmunitario.

En un **embrión de 12 días,** las lagunas sincitiotrofoblásticas adyacentes se han fusionado para formar **redes**



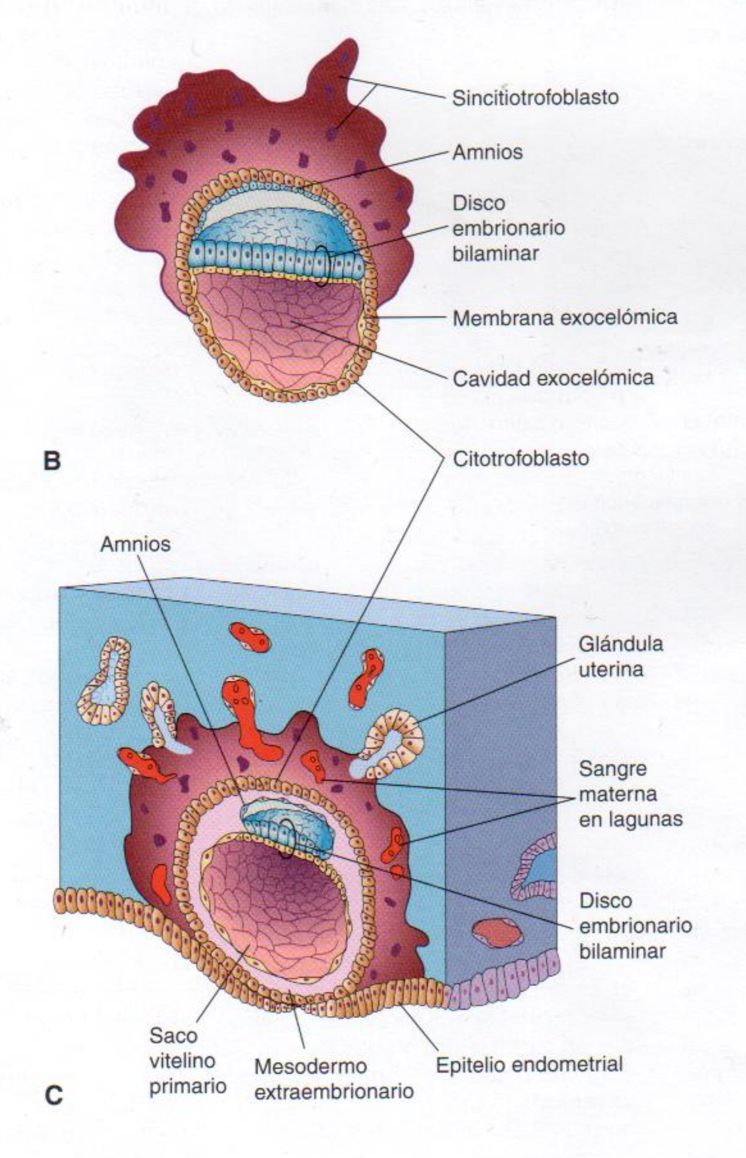


Figura 3 - 1. Implantación de un blastocisto en el endometrio. El tamaño real del producto de la concepción es de unos 0,1 mm, el tamaño aproximado del punto al final de esta fase. *A,* Dibujo de un corte de un blastocisto parcialmente implantado en el endometrio (alrededor de 8 días). Obsérvese la cavidad amniótica en hendidura. *B,* Esquema tridimensional aumentado de un blastocisto ligeramente mayor tras su extracción del endometrio. Adviértase el sincitiotrofoblasto extenso en el polo embrionario (parte del blastocisto que contiene el disco embrionario). *C,* Dibujo de un corte de un blastocisto de unos 9 días de edad implantado en el endometrio. Véanse las lagunas que aparecen en el sincitiotrofoblasto.

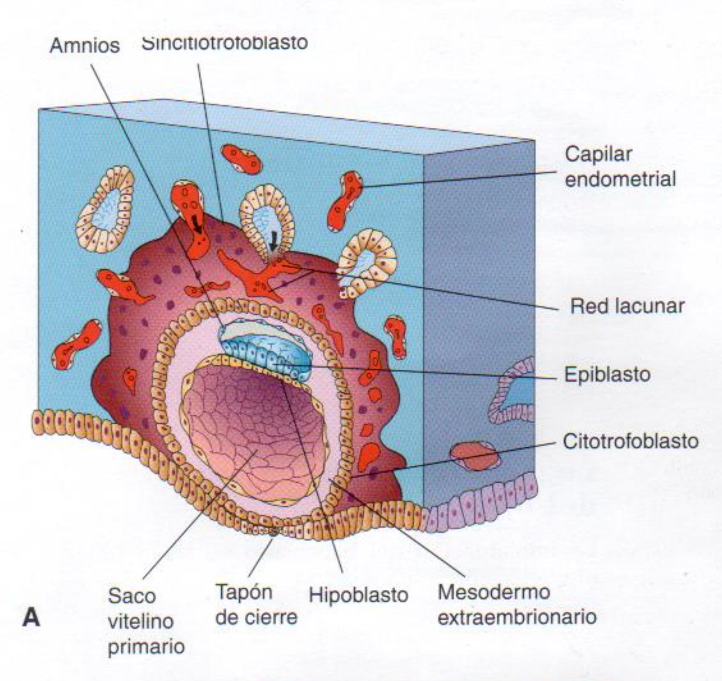
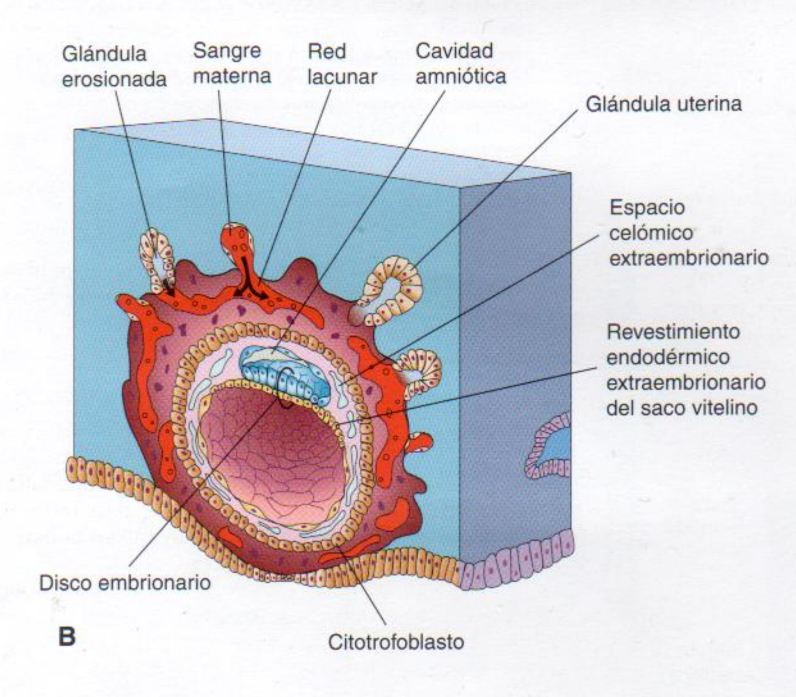


Figura 3 - 2. Blastocistos implantados. *A,* 10 días; *B,* 12 días. Esta etapa del desarrollo se caracteriza por la comunicación de las redes llenas de sangre que en *B* son lacunares; observe que han aparecido espacios celómicos en el mesodermo extraembrionario para formar el inicio del celoma extraembrionario.



lacunares (véase Figura 3-2*B*) que otorgan un aspecto esponjiforme al sincitiotrofoblasto. *Las redes lacunares, especialmente notables alrededor del polo embrionario, representan el inicio de los espacios intervellosos de la placenta* (véase Capítulo 7). Los capilares endometriales que rodean al embrión implantado se congestionan y dilatan para formar *sinusoides*, vasos terminales de pared delgada cuyo tamaño es mayor que los capilares normales. El sincitiotrofoblasto erosiona los sinusoides y la sangre materna fluye libremente hacia las redes lacunares. El crecimiento del disco embrionario laminar es lento en comparación con el crecimiento del trofoblasto (véanse Figuras 3-1 y 3-2). El embrión implantado de 12 días produce una pequeña elevación de la superficie endometrial que sobresale hacia la luz uterina (Figuras 3-3 y 3-4).

A medida que se producen cambios en el trofoblasto y el endometrio, el mesodermo extraembrionario aumenta y aparecen **espacios celómicos extraembrionarios** aislados en su interior (véanse Figuras 3-2 y 3-4), los cuales se fusionan para formar una gran cavidad aislada, el **celoma extraembrionario** (Figura 3-5*A*). Esta cavidad llena de líquido rodea al amnios y al saco vitelino, excepto en las

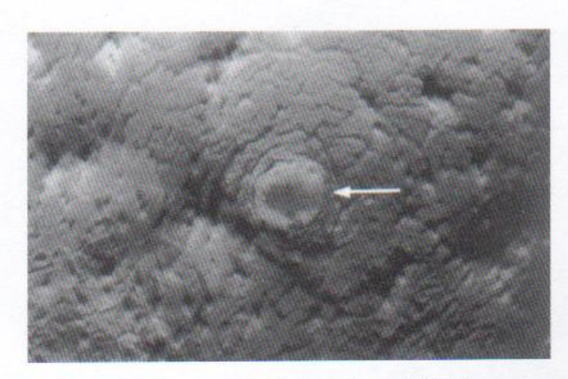


Figura 3 - 3. Fotografía de la superficie endometrial del útero que muestra el lugar de implantación del embrión de 12 días que aparece en la Figura 3-4. El producto de la concepción implantado produce una pequeña elevación *(flecha)* (×8). (Tomado de Hertig AT, Rock J: Contrib *Embryol Carnegie Inst* 29:127, 1941. Cortesía de Carnegie Institution de Washington.)

zonas de unión al corion mediante el **tallo de conexión.** Al formarse el celoma extraembrionario, el saco vitelino primario se reduce y se origina un **saco vitelino secundario** de menor tamaño (véase Figura 3-5*B*). Este saco vitelino más pequeño está compuesto por células endodérmicas embrionarias que migran desde el hipoblasto del interior del saco vitelino primario (Figura 3-6). Durante la formación del saco vitelino secundario, una parte grande del saco primario se estrangula (véase Figura 3-5*B*). *El saco vitelino no contiene vitelo;* sin embargo, tiene funciones importantes (p. ej., *es la zona de origen de las células germinales primordiales* [véase Capítulo 13]). Podría actuar en la transferencia selectiva de **nutrientes** hacia el embrión. El trofoblasto absorbe el líquido nutritivo de las redes lacunares, que se transfiere al embrión.

Desarrollo del saco coriónico

El final de la segunda semana se caracteriza por la aparición de **vellosidades coriónicas primarias** (Figuras 3-5 y 3-7). La proliferación de células citotrofoblásticas origina extensiones celulares que crecen hacia el sincitiotrofoblasto. Se cree que el **mesodermo somático extraembrionario** subyacente induce el crecimiento de esas extensiones. Las proyecciones celulares forman vellosidades coriónicas primarias, la primera fase del desarrollo de las vellosidades coriónicas placentarias.

El celoma extraembrionario divide al mesodermo extraembrionario en dos capas (véase Figura 3-5*A* y *B*):

- **mesodermo somático extraembrionario,** que reviste el trofoblasto y cubre el amnios
- **mesodermo esplácnico extraembrionario,** que rodea al saco vitelino

El mesodermo somático extraembrionario y las dos capas del trofoblasto constituyen el **corion** (véase Figura 3-7*B*). *El corion forma la pared del saco coriónico,* dentro del cual están suspendidos el embrión y sus sacos amniótico y vitelino por medio del tallo de conexión. En este momento del desarrollo el celoma extraembrionario se denomina **cavidad coriónica.** El saco amniótico (con el epiblasto embrionario que forma su «piso») y el saco vitelino (cuyo «techo» está constituido por el hipoblasto embrionario) son semejantes a dos globos que se presionan entre sí (en la zona del disco embrionario) y suspendidos por un cordel (tallo de conexión) desde el interior de un globo de mayor tamaño (saco coriónico).

Se utiliza la *ecografía transvaginal* (ecografía endovaginal) para medir el diámetro del saco coriónico (gestacional) (Figura 3-8). Esta medida resulta de utilidad para valorar el desarrollo embrionario inicial y el resultado del embarazo. El **embrión de 14 días de edad** todavía tiene forma de disco embrionario bilaminar aplanado, pero las células hipoblásticas de una zona localizada son ahora cilíndricas y constituyen un área circular engrosada –la **lámina precordal** (véase Figura 3-5*B* y *C*)–, que indica el lugar futuro de la boca y *un importante organizador de la región de la cabeza.*

Lugares de implantación del blastocisto

La implantación del blastocisto se suele producir en el endometrio uterino, por lo general en la parte superior del cuerpo del útero, y con una frecuencia ligeramente mayor en la pared posterior que en la anterior. La implantación de un blastocisto se puede detectar mediante ecografía y pruebas radioinmunológicas de alta sensibilidad de hCG incluso a finales de la segunda semana.

Implantación extrauterina

Los blastocistos se pueden implantar fuera del útero. Tales implantaciones producen **embarazos ectópicos**; entre el 95% y el 97% de las implantaciones ectópicas suceden en la trompa uterina. *La mayor parte de este tipo de embarazo se encuentra en la ampolla e istmo de la trompa* (Figuras 3-9 a 3-11). Se ha constatado un aumento de los embarazos ectópicos en la mayoría de los países. Su incidencia oscila entre 1 de 80 y 1 de 250 embarazos, dependiendo del nivel socioeconómico de la población.

Una mujer con un **embarazo tubárico** presenta signos y síntomas de embarazo (p. ej., desaparición del período menstrual). También puede sufrir dolor abdominal e hipersensibilidad como consecuencia de la distensión de la trompa uterina, hemorragia anómala e irritación del peritoneo pélvico (peritonitis). El dolor se puede confundir con *apendicitis* cuando el embarazo se localiza en la trompa uterina derecha. Los embarazos ectópicos producen β-hCG a un ritmo más lento que los de implantación normal; por consiguiente, los análisis pueden arrojar resultados falsos negativos cuando se realizan excesivamente temprano. La *ecografía endovaginal (intravaginal)* es muy útil en la detección precoz de los embarazos ectópicos.

Existen diversas causas de embarazos tubáricos, que con frecuencia se relacionan con factores que retrasan o evitan el transporte del cigoto en segmentación hacia el útero; por ejemplo, debido a adherencias mucosas en la trompa uterina o a una obstrucción originada por la cicatrización derivada de infección en la cavidad abdominopélvica, la *enfermedad inflamatoria pélvica.* Los embarazos tubáricos ectópicos suelen comportar rotura de la trompa uterina y hemorragia hacia la cavidad peritoneal durante las primeras ocho semanas, seguidas de la muerte del embrión. La rotura de la trompa y la hemorragia representan una amenaza para la vida de la madre y tienen gran importancia clínica. Habitualmente se extirpan quirúrgicamente la trompa afectada y el concepto (véase Figura 3-11).

Cuando los blastocistos se implantan en el istmo de la trompa uterina (véase Figura 3-10*D*), la trompa tiende a rom-

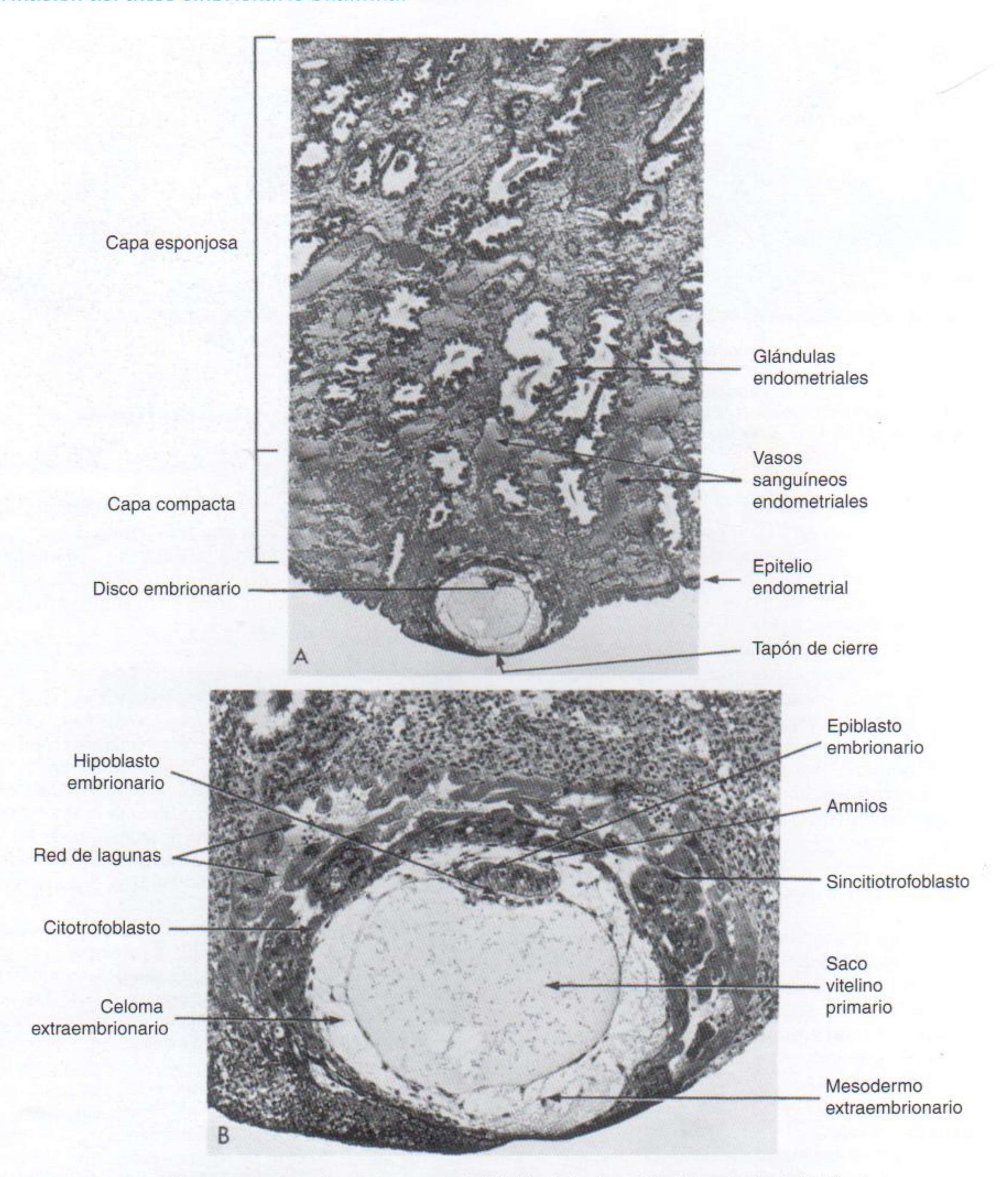
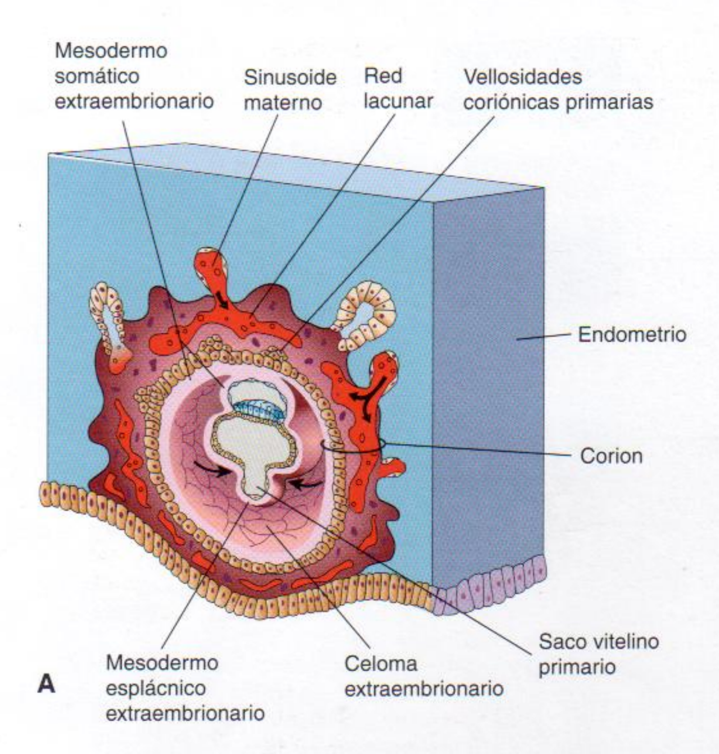
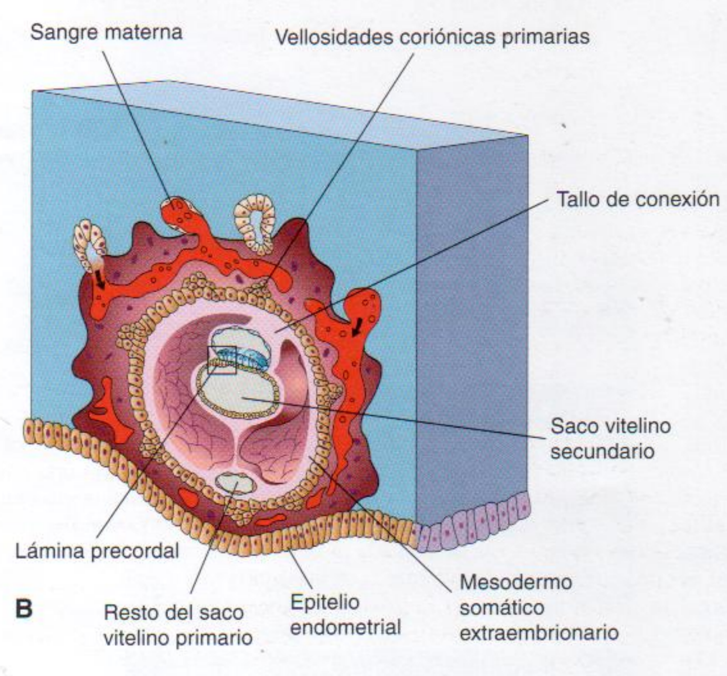


Figura 3-4. Blastocisto implantado. *A,* Corte a través del sitio de implantación del embrión de 12 días de edad descrito en la Figura 3-3. El embrión está incluido superficialmente en el endometrio (×30). *B,* Aumento mayor del producto de la concepción y el endometrio circundante (×100). Se pueden observar lagunas con sangre materna en el sincitiotrofoblasto. (Tomado de Hertig AT, Rock J: *Contrib Embryol Carnegie Inst* 29:127, 1941.)

perse de modo precoz ya que se trata de una parte estrecha, que es relativamente no expandible. El aborto del embrión en esta localización suele producir una hemorragia intensa, probablemente debido a las ricas anastomosis entre los vasos ováricos y uterinos en esta región. Cuando los blastocistos se implantan en la parte intramural (uterina) de la trompa (véase Figura 3-10*E*), pueden dar lugar a fetos antes de que se produzca la expulsión. La *rotura de un embarazo tubárico intramural* comporta generalmente una hemorragia abundante.

Los blastocistos que se implantan en la ampolla o las fimbrias de la trompa uterina pueden ser expulsados hacia la cavidad peritoneal, en donde generalmente se implantan en el saco rectouterino (de Douglas), una bolsa de peritoneo situada entre el recto y el útero (Figura 3-12). En algunos casos excepcionales, un **embarazo abdominal** puede progresar hasta su término y el feto nace a través de una incisión abdominal. Sin embargo, habitualmente el embarazo abdominal constituye un trastorno grave debido a que la unión de la placenta a órganos abdominales origina una hemorragia





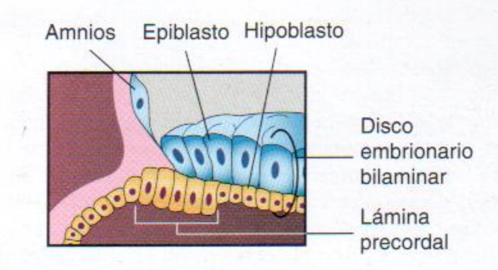


Figura 3 - 5. Dibujos de cortes de embriones humanos implantados basados fundamentalmente en Hertig y cols., 1956. Obsérvese: 1) el defecto del epitelio endometrial ha desaparecido; 2) se ha formado un pequeño saco vitelino secundario; 3) una gran cavidad, el celoma extraembrionario, rodea ahora al saco vitelino y amnios, excepto donde éste está unido al corion mediante el tronco de conexión, y 4) el celoma extraembrionario, divide el mesodermo extraembrionario en dos capas: mesodermo somático extraembrionario que reviste el trofoblasto y recubre el amnios, y el mesodermo esplácnico extraembrionario situado alrededor del saco vitelino. *A,* 13 días, ilustra la disminución del tamaño relativo del saco vitelino primario y la aparición temprana de las vellosidades coriónicas primarias. *B,* 14 días, muestra el saco vitelino secundario de reciente formación y la localización de la lámina precordal en su techo. *C,* Detalle de la lámina precordal indicada en *B.*

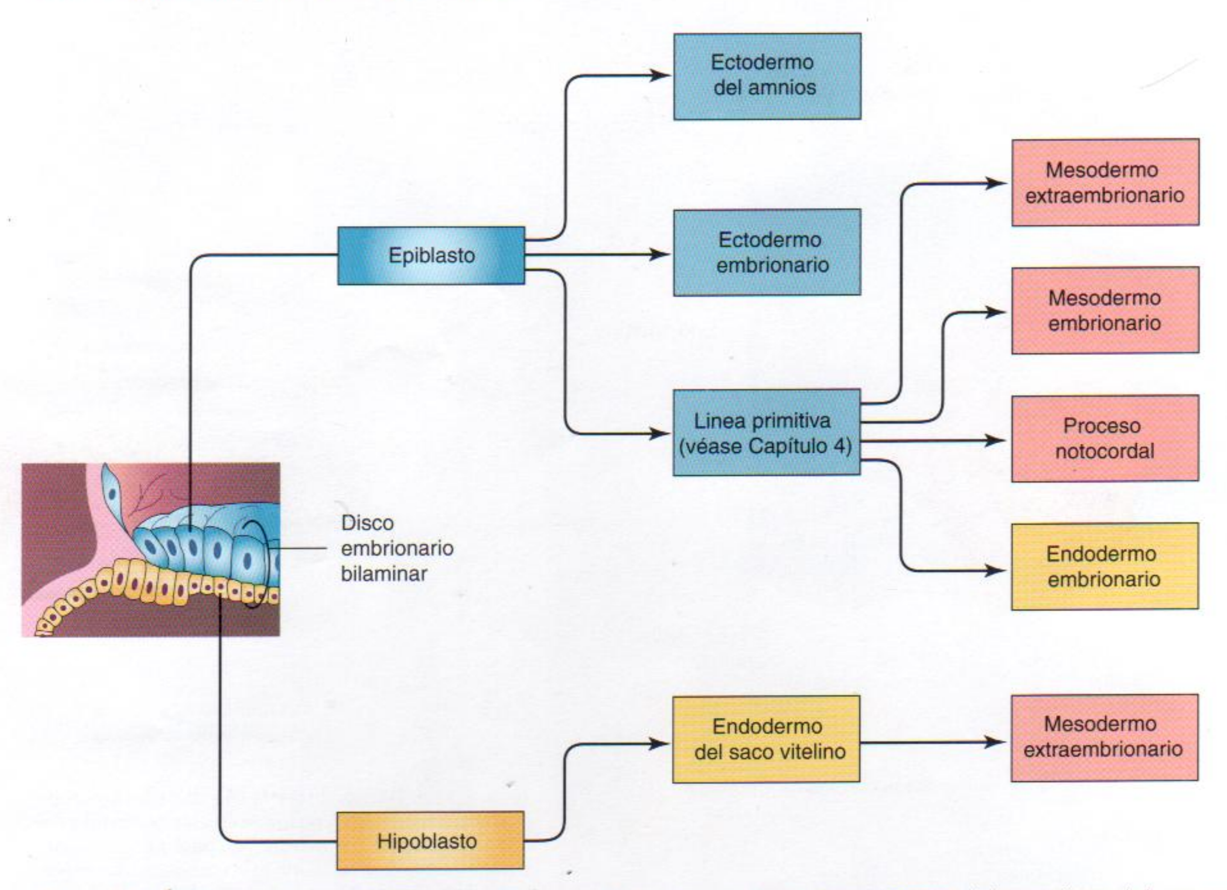


Figura 3-6. Origen de los tejidos embrionarios. Los colores en las cajas se utilizan en los dibujos de cortes de los productos de la concepción.

intraperitoneal considerable. De hecho, la causa principal de muerte materna es la hemorragia y la gestación abdominal multiplica este riesgo por 90 en comparación con el embarazo intrauterino y por siete en relación con un embarazo tubárico. En ciertos casos poco frecuentes, el producto de la concepción abdominal muere sin ser detectado, se calcifica y forma un «feto pétreo»: lithopedion (Gr. *lithos*, piedra, + *paidion*, niño).

Los embarazos intrauterino y extrauterino simultáneos son poco frecuentes y se producen en aproximadamente 1 de cada 7.000. La presencia de un embarazo intrauterino oculta inicialmente el embarazo ectópico. Por lo general, el embarazo ectópico se puede interrumpir mediante la resección quirúrgica de la trompa uterina afectada, por ejemplo, sin afectar al embarazo intrauterino (véase Figura 3-11). Las *implantaciones cervicales* son poco comunes (véase Figura 3-10); algunas de ellas no se reconocen porque se abortan durante la fase inicial de la gestación. En otros casos, la placenta se une firmemente a los tejidos fibrosos y musculares del cuello uterino, produciendo con frecuencia hemorragia que obliga a la intervención quirúrgica, o *histerectomía* (resección del útero).

El aborto espontáneo de un embrión inicial en la trompa uterina puede provocar la implantación del producto de la concepción en el ovario, en otros órganos o en el mesenterio (véanse Figuras 3-10 y 3-12), pero los embarazos ováricos y abdominales son muy poco frecuentes. La hemorragia en estos lugares de implantación ectópica produce generalmente *hemorragia intraabdominal* y dolor abdominal grave. La mayoría de estos embarazos se descubre en un estudio ecográfico o es la exploración abdominal de un supuesto embarazo tubario.

Placenta previa

La implantación de un blastocisto en el segmento inferior del útero en la proximidad del orificio interno origina una *placenta previa* que recubre de forma parcial o total dicho orificio (véase Figura 3-10). La placenta previa puede producir hemorragia debido a la separación prematura de la placenta durante el embarazo o en el parto (véase Capítulo 7).

Aborto espontáneo de embriones

El aborto se define habitualmente como la interrupción del embarazo antes de las 20 semanas de gestación, período de viabilidad del embrión o feto. La mayoría de los abortos de embriones durante las primeras 3 semanas se produce de forma espontánea. Los *abortos espontáneos esporádicos y recurrentes* constituyen dos de los problemas ginecológicos más frecuentes. Resulta complicado determinar la frecuencia de los abortos tempranos, dado que con frecuencia tienen lugar antes que la mujer sepa que está embarazada. Un aborto en los días siguientes a la ausencia de la primera regla se confunde con facilidad con un retraso menstrual. La detección de un producto de la concepción en el flujo menstrual (hemorragia menstrual) es muy difícil como consecuencia de su pequeño tamaño (véase Figura 3-13*E*).

Figura 3 - 7. *A,* Detalle del corte (delineado en *B*) de la pared del saco coriónico. *B,* Esquema de un producto de la concepción de 14 días que muestra el saco coriónico y su aspecto velloso originado por las vellosidades coriónicas primarias (×6). *C,* Dibujo de un corte transversal de una vellosidad coriónica primaria (×400).

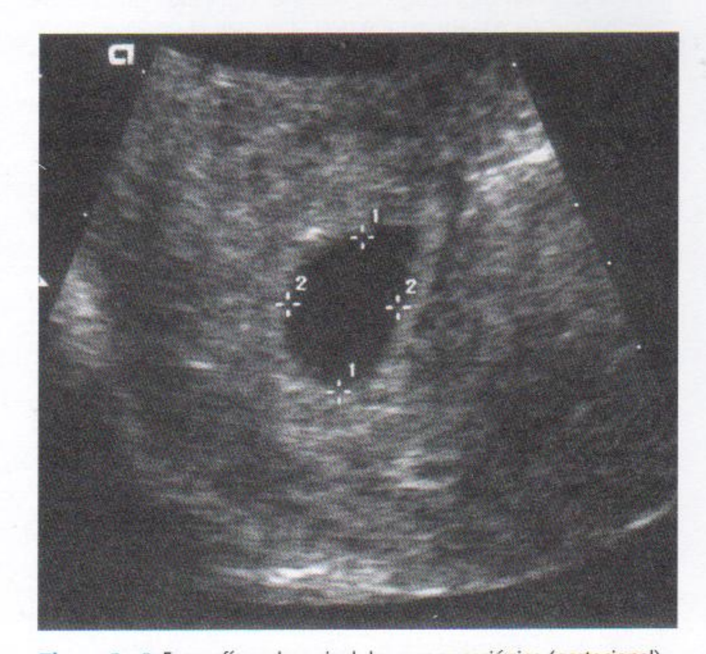


Figura 3 - 8. Ecografía endovaginal de un saco coriónico (gestacional) temprano. El diámetro medio del saco se calcula sumando tres dimensiones ortogonales (longitud, profundidad y anchura) y dividiendo por tres. La colocación correcta de los calibradores se ilustra entre los calibradores 1 y 2. No se incluye la pared del saco. (Tomado de Laing FC, Frates MC: Ultrasound evaluation during the first trimester of pregnancy: *En* Callen PW (ed.): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology,* 4.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2000.)

El estudio de la mayor parte de los abortos espontáneos debidos a problemas médicos revela productos de la concepción anómalos. Más del 50% de todos los abortos espontáneos conocidos se debe a anomalías cromosómicas. La mayor incidencia de abortos en mujeres de mayor edad posiblemente proceda del aumento de la frecuencia de la *no disyunción cromosómica* durante la ovogénesis (véase Capítulo 2). Se ha estimado que entre un tercio y una mitad de todos los cigotos no llega a desarrollarse para formar blastocistos ni se implanta. La falta de implantación de los blastocistos podría ser consecuencia del desarrollo deficiente del endometrio; no obstante, en muchos casos existen probablemente anomalías cromosómicas letales en el embrión que originan dicho aborto. Se ha registrado una incidencia mayor de abortos espontáneos de fetos con *defectos del tubo neural,* labio leporino y paladar hendido y otras anomalías que en recién nacidos.

Resumen de la implantación

La implantación del blastocisto comienza a finales de la primera semana y finaliza al terminar la segunda. Se está empezando a conocer los sucesos moleculares relacionados con la implantación humana. En la implantación participan citocinas, hormonas esteroideas y diversos factores de crecimiento. Este proceso se puede resumir como se indica a continuación:

- La zona pelúcida degenera *(día 5).* Su desaparición es consecuencia del aumento de tamaño del blastocisto y

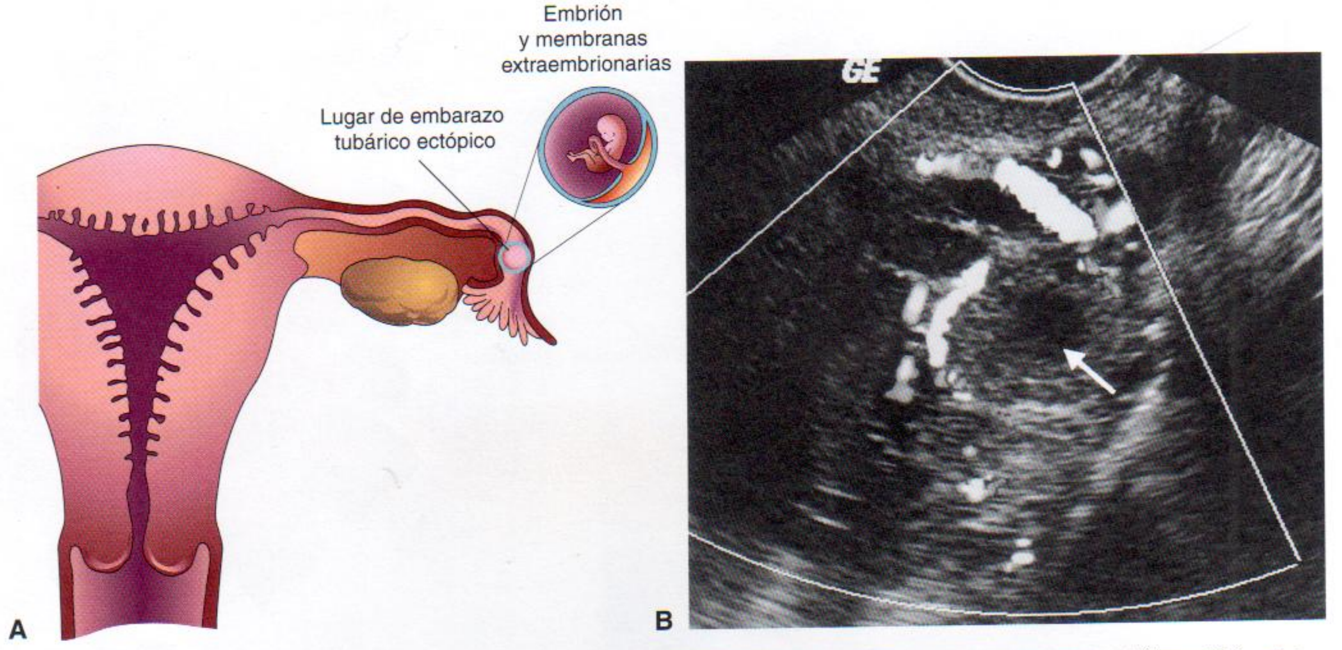


Figura 3 - 9. *A,* Corte frontal del útero y la trompa uterina izquierda, que ilustra un embarazo tubárico ectópico. *B,* Embarazo tubárico ectópico. Esta ecografía axial a través de los anexos izquierdos (placenta y membranas extraembrionarias) de una paciente embarazada de seis semanas muestra un pequeño saco coriónico o gestacional *(flecha)* en la trompa uterina izquierda con vascularidad prominente en su periferia. Esto es característico de un embarazo tubario ectópico. (Por cortesía del Dr. EA Lyons, Departament of Radiology, Health Sciences Centre, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá). La incidencia de embarazo tubárico oscila entre 1/80 y 1/250 gestaciones. La mayoría de las implantaciones ectópicas se producen en la trompa (95-97%), en general a nivel del istmo o la ampolla.

de la degeneración debida a la lisis enzimática. Las enzimas líticas son liberadas por los acrosomas de los espermatozoides que rodean y penetran parcialmente a la zona pelúcida.

- El blastocisto se adhiere al epitelio endometrial *(día 6).*
- El trofoblasto se diferencia en dos capas, el sincitiotrofoblasto y el citotrofoblasto *(día 7).*
- El sincitiotrofoblasto erosiona los tejidos endometriales y el blastocisto comienza a incluirse en el endometrio *(día 8).*
- Aparecen lagunas rellenas de sangre en el sincitiotrofoblasto *(día 9).*
- El blastocisto se hunde por debajo del epitelio endometrial y un tapón de cierre rellena el defecto *(día 10).*
- Se forman redes lacunares como consecuencia de la fusión de lagunas adyacentes *(días 10 y 11).*
- El sincitiotrofoblasto erosiona los vasos sanguíneos endometriales, permitiendo el flujo de sangre materna hacia y fuera de las redes lacunares, estableciendo así una *circulación uteroplacentaria (días 11 y 12).*
- El defecto del epitelio endometrial desaparece de forma gradual a medida que se repara el epitelio *(días 12 y 13).*
- Se desarrollan vellosidades coriónicas primarias *(días 13 y 14).*

Inhibición de la implantación

La administración de dosis relativamente grandes de estrógenos («píldoras del día después») durante varios días, comenzando poco después del coito sin protección, no suele evitar la fecundación, pero sí la implantación del blastocisto. (Una dosis diaria elevada de *dietilestilbestrol* durante cinco o seis días también puede acelerar el paso del cigoto en división por la trompa uterina. Normalmente, el endometrio pasa a la fase secretoria del ciclo menstrual a medida que se forma el cigoto, sufre la segmentación y se introduce en el útero. La elevada cantidad de estrógenos altera el equilibrio normal entre estrógenos y progesterona necesario para la preparación del endometrio para la implantación. La administración de hormonas después de la concepción para evitar la implantación del blastocisto se emplea a veces en casos de agresión sexual o rotura de un preservativo, pero este tratamiento está contraindicado como anticonceptivo de uso habitual. La píldora abortiva *RU486* también destruye el producto de la concepción al interrumpir la implantación debido a la interferencia con el ambiente hormonal normal del embrión en proceso de implantación.

Un dispositivo intrauterino (DIU) que se inserta en el útero a través de la vagina y el cuello cervical interfiere generalmente en la implantación mediante la producción de una reacción inflamatoria local. Los DIU contienen progesterona que se libera de forma lenta y altera el desarrollo endometrial, de modo que no se suele producir la implantación.

Resumen de la segunda semana

La rápida proliferación y diferenciación del trofoblasto son características destacadas de la segunda semana (Figura 3-13 y 3-14). Dichos procesos tienen lugar a medida que el blastocisto completa su implantación en el endometrio. Los diversos cambios endometriales procedentes de la adaptación de estos tejidos para la implantación se conocen como **reacción decidual.** Simultáneamente se forma el *saco vitelino primario* y se desarrolla el **mesodermo extraembrionario.** El celoma embrionario se origina a partir de espacios que aparecen en dicho mesodermo. El

Continúa en la página 56

Intestino

G

Mesenterio

E

D

C

B

X

A

H

F

Ovario

Implantación en el orificio interno

Implantación cervical

Figura 3 - 10. Lugares de implantación de los blastocistos. El lugar habitual en la pared posterior del útero se señala con una X. El orden aproximado de frecuencia de las implantaciones ectópicas se indica alfabéticamente (*A,* más frecuente; *H,* menos frecuente). *A* a *F,* Embarazos tubáricos. *G,* Embarazo abdominal. *H,* Embarazo ovárico. Los embarazos tubáricos constituyen el tipo más común de embarazo ectópico. El embarazo del cuello uterino se considera con frecuencia un embarazo ectópico, aunque se ha incluido con razón dentro de los posibles embarazos uterinos.

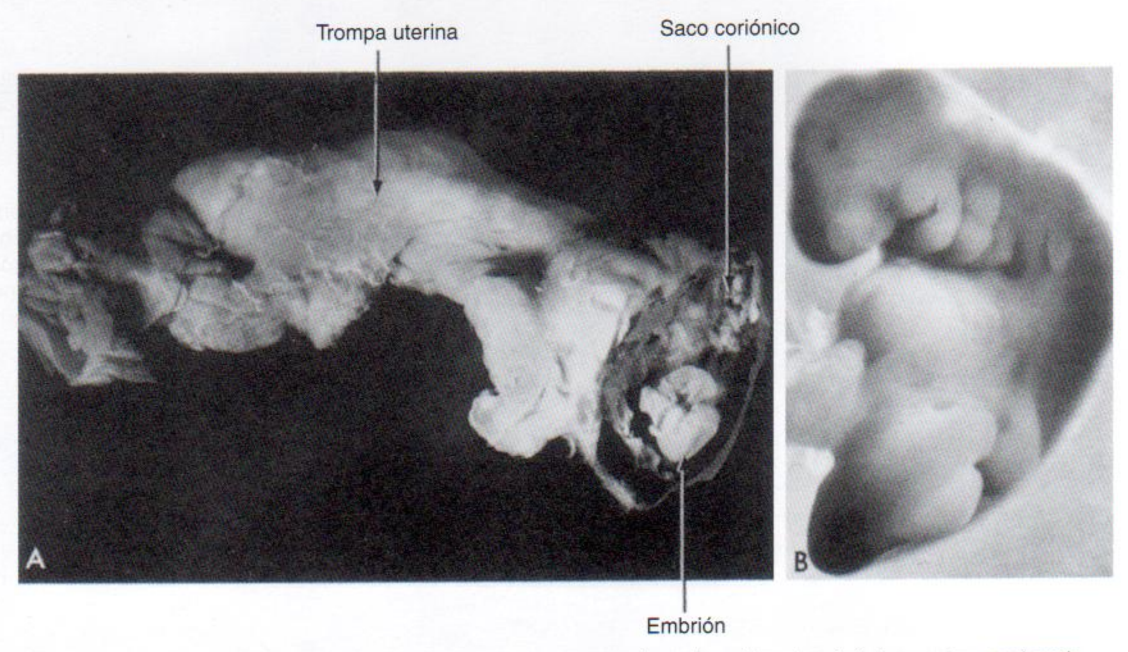


Figura 3 - 11. Fotografías de un embarazo tubario. *A,* La trompa uterina se ha extirpado quirúrgicamente y seccionado para mostrar el producto de la concepción implantado en la membrana mucosa (×3). *B,* Fotografía aumentada del embrión de cuatro semanas con aspecto normal (×13). (Por cortesía del profesor Jean Hay (jubilado), Department of Anatomy and Cell Science, University of Manitoba, Winnipeg, Canadá.)

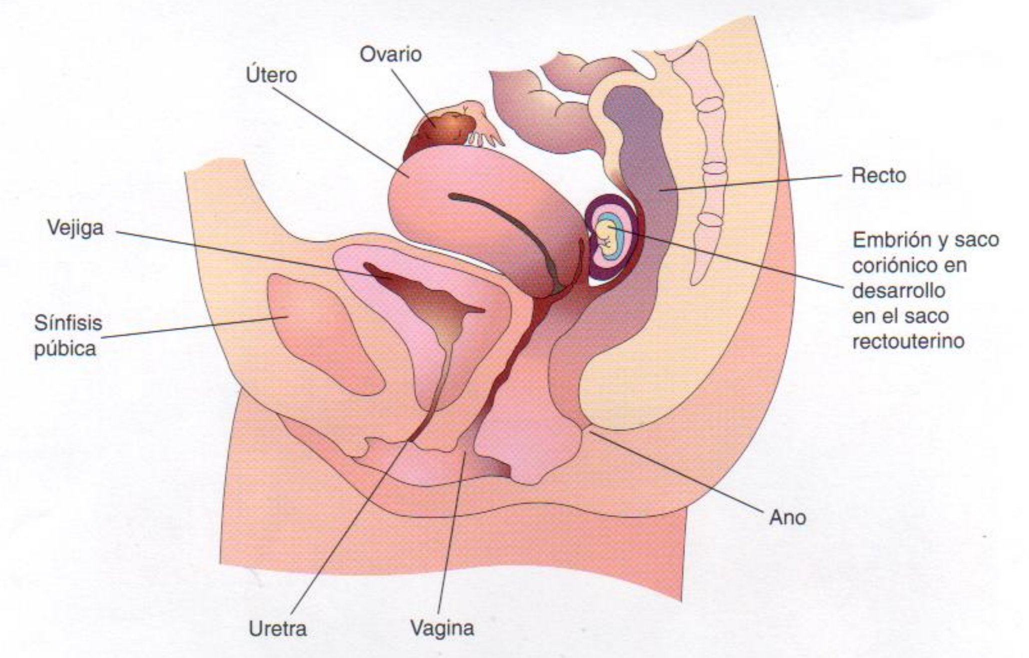
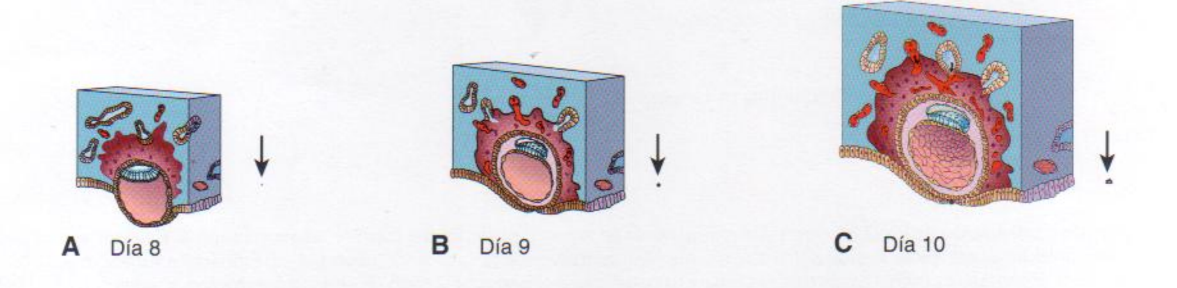


Figura 3 - 12. Corte medial de una pelvis femenina con un embarazo abdominal. Aunque el blastocisto expulsado de la trompa uterina se puede unir a cualquier órgano o al mesenterio intestinal, generalmente lo hace al peritoneo del saco rectouterino (una bolsa entre el recto y el útero).



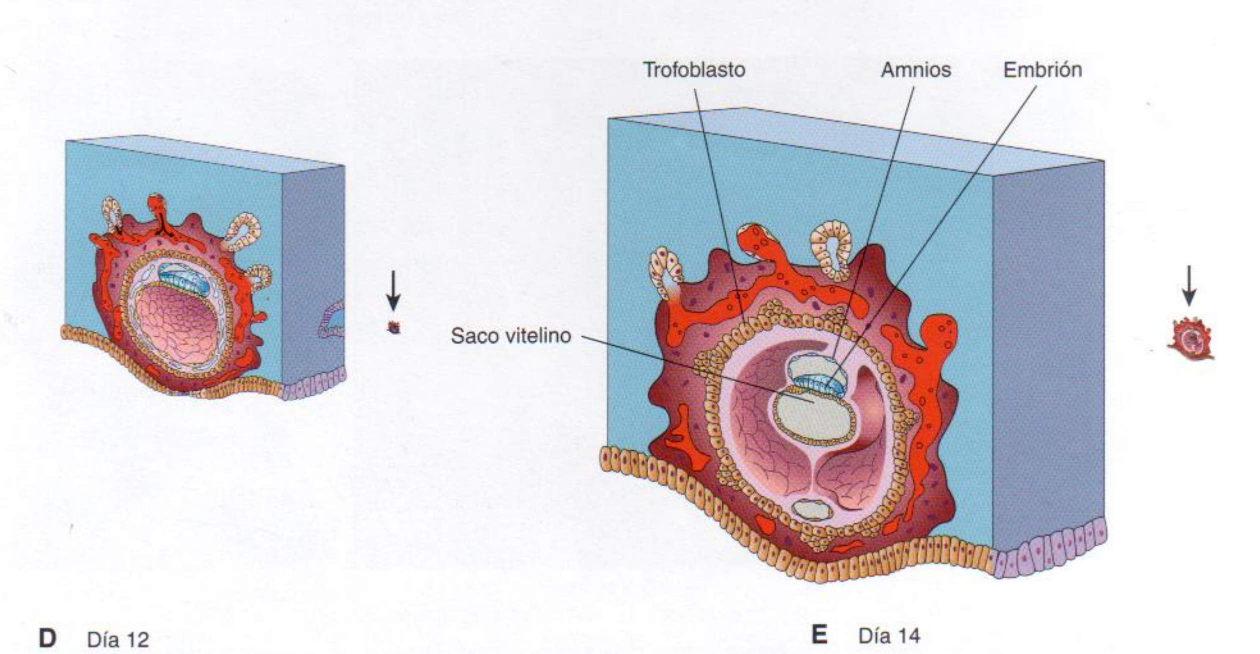


Figura 3 - 13. Dibujos de cortes de blastocistos humanos durante la segunda semana que ilustran la rápida expansión del trofoblasto y el tamaño relativamente minúsculo de los productos de la concepción (×25); los dibujos indicados con flechas muestran el tamaño real de los blastocistos.

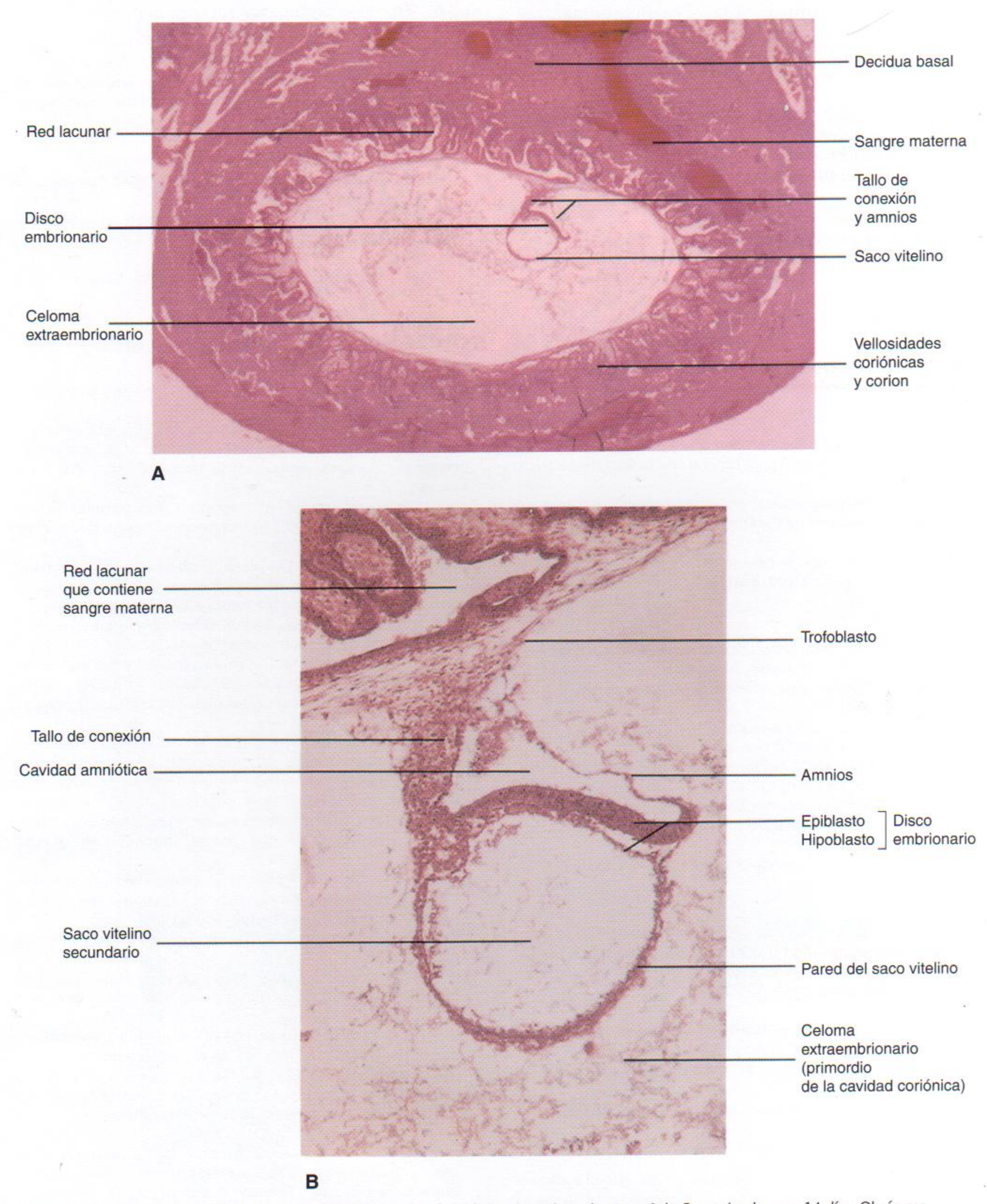


Figura 3-14. Microfotografías de cortes longitudinales de un embrión implantado en la etapa 6 de Carnegie, de unos 14 días. Obsérvese el gran tamaño del celoma extraembrionario. *A,* Imagen de bajo aumento (×18). *B,* Imagen de gran aumento (×95). El embrión está representado por el disco embrionario bilaminar formado por epiblasto e hipoblasto. (Tomado de Nishimura H [ed.]: *Atlas of Human Prenatal Histology.* Tokyo, Igaku-Shoin, 1983.)

celoma extraembrionario se convierte posteriormente en la **cavidad coriónica.** El saco vitelino primario se hace más pequeño y desaparece gradualmente al tiempo que se desarrolla el **saco vitelino secundario.** Mientras ocurren los cambios citados anteriormente:

- La **cavidad amniótica** aparece como un espacio entre el citotrofoblasto y el embrioblasto.
- El **embrioblasto** se diferencia en un **disco embrionario bilaminar,** formado por el *epiblasto*, relacionado con la cavidad amniótica, y un *hipoblasto*, adyacente a la cavidad del blastocisto.
- La **lámina precordal** se desarrolla como un engrosamiento localizado del hipoblasto, que indica la región craneal futura del embrión y el futuro lugar de la boca; esta placa es, asimismo, un importante organizador de la región de la cabeza.

Problemas con orientación clínica

Caso 3-1

Una mujer de 22 años de edad que refería un «catarro de pecho» grave se remitió para hacerle una radiografía torácica.

- ¿Es aconsejable realizar un estudio radiológico torácico en una mujer sana durante la última semana de su ciclo menstrual?
- ¿Es probable que se desarrollen anomalías congénitas en su hijo si está embarazada?

Caso 3-2

Una mujer que fue agredida sexualmente durante su período fértil recibió dosis elevadas de estrógenos dos veces al día durante cinco días para evitar un posible embarazo.

- Si se ha producido la fecundación, ¿cuál cree que será el mecanismo de acción de dicha hormona?
- ¿Cómo llaman las personas profanas a este tipo de tratamiento farmacológico? ¿Es lo que los medios de comunicación denominan «píldora abortiva»? Si no es así, explique el método de acción del tratamiento hormonal.
- ¿Cuán pronto se puede detectar un embarazo?

Caso 3-3

Una mujer de 23 años consultó a su médico acerca de dolor abdominal inferior derecho intenso. Comentó que no había tenido dos periodos menstruales. Se estableció un diagnóstico de embarazo ectópico.

- ¿Qué técnicas se podrían emplear para realizar dicho diagnóstico?
- ¿Cuál es la localización más probable de gestación extrauterina?
- ¿Cómo cree que el médico debería tratar este trastorno?

Caso 3-4

Una mujer de 30 años se sometió a una apendicectomía hacia el final de su ciclo menstrual; después de ocho meses y medio dio a luz a un niño con una anomalía congénita del cerebro.

- ¿Es posible que la intervención quirúrgica originara tales anomalías?
- ¿En qué se fundamentan sus opiniones?

Caso 3-5

Una mujer de 42 años consiguió quedar embarazada después de intentarlo durante muchos años. Estaba preocupada por el desarrollo de su hijo.

- ¿Qué le comentará probablemente su médico?
- ¿Las mujeres mayores de 40 años de edad pueden tener niños sanos?
- ¿Qué pruebas y técnicas diagnósticas se realizarían posiblemente?

El análisis de estos problemas aparece al final del libro.

Bibliografía y lecturas recomendadas

Bajekal NR, Michel MZ, Li TC: Audit standards in ectopic pregnancy. *J Obstet Gynecol 20*:119, 2000.

Bianchi DW, Wilkins-Haug LE, Enders AC, Hay ED: Origin of extraembryonic mesoderm in experimental animals: relevance to chorionic mosaicism in humans. *Am J Med Genet 46*:542, 1993.

Boué J, Boué A, Lazar P: Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous abortions. *Teratology 12*:11, 1975.

Cadkin AV, McAlpin J: The decidua-chorionic sac: a reliable sonographic indicator of intrauterine pregnancy prior to detection of a fetal pole. *J Ultrasound Med 3*:539, 1984.

Carr DH: Chromosome studies in selected spontaneous abortions. III. Early pregnancy loss. *Obstet Gynecol 37*:750, 1971.

Coulam CB, Faulk WP, McIntyre JA: Spontaneous and recurrent abortions. *In* Quilligan EJ, Zuspan FP (eds): *Current Therapy in Obstetrics and Gynecology*, vol 3. Philadelphia, WB Saunders, 1990.

Dickey RP, Gasser R, Olar TT, et al: Relationship of initial chorionic sac diameter to abortion and abortus karyotype based on new growth curves for the 16 to 49 post-ovulation day. *Hum Reprod 9*:559, 1994.

Enders AC, King BF: Formation and differentiation of extraembryonic mesoderm in the rhesus monkey. *Am J Anat 181*:327, 1988.

Galán A, O'Connor JE, Valbuena D, et al: The human blastocyst regulates endometrial epithelial apoptosis in embryonic adhesion. *Biol Reprod 63*:430, 2000.

Gilbert SF: *Developmental Biology*, 6th ed. Sunderland, Sinauer Associates, 2000.

Hertig AT, Rock J: Two human ova of the pre-villous stage, having a development age of about seven and nine days respectively. *Contrib Embryol Carnegie Inst 31*:65, 1945.

Hertig AT, Rock J: Two human ova of the pre-villous stage, having a developmental age of about eight and nine days, respectively. *Contrib Embryol Carnegie Inst 33*:169, 1949.

Hertig AT, Rock J, Adams EC: A description of 34 human ova within the first seventeen days of development. *Am J Anat 98*:435, 1956.

Hertig AT, Rock J, Adams EC, Menkin MC: Thirty-four fertilized human ova, good, bad, and indifferent, recovered from 210 women of known fertility. *Pediatrics 23*:202, 1959.

Hertig AT, Rock J: Two human ova of the pre-villous stage, having a developmental age of about eleven and twelve days respectively. *Contrib Embryol Carnegie Inst 29*:127, 1941.

Laing FC, Frates MC: Ultrasound evaluation during the first trimester. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Lessey BA: The role of the endometrium during embryo implantation. *Human Reprod 15 (Suppl 6)*:39, 2000.

Levine D: Ectopic pregnancy. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Lindenberg G, Hyttel P, Sjogren A, Greve T: A comparative study of attachment of human, bovine and mouse blastocysts to uterine epithelia monolayer. *Hum Reprod 4*:446, 1989.

Lindsay DJ, Lovett IS, Lyons EA, et al: Endovaginal sonography: yolk sac diameter and shape as a predictor of pregnancy outcome in the first trimester. *Radiology 183*:115, 1992.

Lipscomb GH: Ectopic pregnancy. *In* Copeland LJ, Jarrell JF (eds): *Textbook of Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Loke YW, King A: *Human Implantation: Cell Biology and Immunology*. Cambridge, Cambridge University Press. 1995.

Luckett WP: The origin of extraembryonic mesoderm in the early human and rhesus monkey embryos. *Anat Rec 169*:369, 1971.

Luckett WP: Origin and differentiation of the yolk sac and extraembryonic mesoderm in presomite human and rhesus monkey embryos. *Am J Anat 152*:59, 1978.

Matijevic R, Kurjak A: Early pregnancy loss. *In* Kurjak A, Chervenak FA, Carrera JM (eds): *The Embryo as a Patient*. New York, Parthenon Publishing Group, 2001.

Matsumoto H, Ma W, Smalley W, et al: Diversification of cyclooxygenase-2 derived prostaglandins in ovulation and implantation. *Biol Reprod 64*:1557, 2001.

Nogales FF (ed): *The Human Yolk Sac and Yolk Sac Tumors*. New York, Springer Verlag, 1993.

Polan ML, Simón C, Frances A, et al: Role of embryonic factors in human implantation. *Hum Reprod 10 (Suppl 2)*:22, 1995.

Psychoyos A, Nika G, Gravanis A: The role of prostaglandins in blastocyst implantation. *Hum Reprod 10 (Suppl 2)*:30, 1995.

Sen C, Yayla M: Chromosomal abnormalities of the embryo. *In* Kurjak A, Chervenak FA, Carrera JM (eds): *The Embryo as a Patient*. New York, Parthenon Publishing Group, 2001.

Shepard TH, Fantel AG, Mirkes PE: Collection and scientific use of human embryonic and fetal materials. *In* Kalter H (ed): *Issues and Reviews in Teratology*, vol 4, 1988.

Simón C, Pellicer A, Polan ML: Interleukin-1 system crosstalk between embryo and endometrium implantation. *Hum Reprod 10 (Suppl 2)*:43, 1995.

Smith SK: Angiogenesis and implantation. *Hum Reprod (Suppl 6) 15*:59, 2000.

Streeter GL: Developmental horizons in human embryos. Description of age group XI, 13 to 20 somites, and age group XII, 21 to 29 somites. *Contrib Embryol Carnegie Inst 30*:211, 1942.

4

Formación de las capas germinativas y diferenciación tisular y orgánica inicial: tercera semana

El rápido desarrollo del embrión a partir del disco embrionario durante la tercera semana se caracteriza por:

- aparición de la línea primitiva
- desarrollo de la notocorda
- diferenciación de tres capas germinativas

La tercera semana del desarrollo embrionario tiene lugar durante la semana siguiente a la ausencia del primer ciclo menstrual; es decir, se produce cinco semanas después del primer día del último período menstrual normal (FUR). *La interrupción de la menstruación constituye, con frecuencia, la primera indicación de que una mujer pueda estar embarazada;* sin embargo, la ausencia de un período menstrual no siempre representa un signo de embarazo; un retraso en la menstruación puede relacionarse, por ejemplo, con un choque emocional o una enfermedad.

Pruebas de embarazo

En la actualidad se dispone de pruebas relativamente sencillas para detectar el embarazo. La mayoría de ellas depende de la presencia de un *factor temprano de embarazo* (FTE) en el suero materno y *gonadotropina coriónica humana* (hCG), una hormona producida por el sincitiotrofoblasto y excretada en la orina materna. Se puede detectar FTE entre 24 y 48 horas después de la fecundación y la producción de hCG es suficiente para dar una indicación positiva de embarazo a comienzos de la segunda semana de desarrollo. Aproximadamente tres semanas después de la concepción y alrededor de cinco semanas después de la FUR (Figura 4-1) es posible detectar un embarazo normal mediante ecografía.

Un síntoma frecuente de embarazo son las náuseas y vómitos, que pueden ocurrir hacia finales de la tercera semana, aunque el momento de inicio de tales síntomas es variable. La hemorragia vaginal en la fecha esperada de la menstruación no descarta el embarazo, ya que se puede producir una ligera pérdida de sangre del lugar de implantación del blastocisto. La *hemorragia por implantación* procede del escape de sangre hacia la cavidad uterina desde las redes lacunares del blastocisto implantado (véase Figura 3-7). Cuando esta hemorragia se interpreta como menstruación se produce un error en la determinación de la fecha prevista de parto (FPP) y la fecha de parto.

Gastrulación: formación de las capas germinativas

La gastrulación es el proceso formativo por el cual se establecen las tres capas germinativas y la orientación axial en el embrión. Durante la gastrulación, el disco embrionario bilaminar se convierte en un disco embrionario trilaminar. La *gastrulación constituye el inicio de la* **morfogenia** (desarrollo de la forma del cuerpo) y es el fenómeno más importante que ocurre durante la tercera semana. Las proteínas morfogenéticas del hueso (PMH) desempeñan un papel fundamental en este proceso. La gastrulación comienza con la formación de la *línea primitiva* en la superficie del epiblasto en el disco embrionario (Figura 4-2*B*). Cada una de las tres capas germinativas (ectodermo, mesodermo y endodermo) da lugar a tejidos y órganos específicos:

- El **ectodermo embrionario** origina la epidermis, los sistemas nerviosos central y periférico, la retina del ojo y otras estructuras (véase Capítulo 5).



Figura 4-1. Ecografía de un producto de la concepción de 3,5 semanas. Obsérvese el endometrio *(E)* que lo rodea y el saco vitelino secundario *(flecha)*. (Cortesía del Dr. EA Lyons, MD, profesor de Radiología y Obstetricia y Ginecología, Health Sciences Centre, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

- El **endodermo embrionario** forma los revestimientos epiteliales de las vías respiratorias y del aparato digestivo, incluyendo las glándulas que desembocan en éste, y las células glandulares de órganos asociados, como el hígado y el páncreas.
- El **mesodermo embrionario** origina capas musculares lisas, tejido conjuntivo y vasos asociados a los tejidos y órganos; asimismo, el mesodermo también forma la mayor parte del aparato cardiovascular y es la fuente de células sanguíneas y médula ósea, esqueleto, músculos estriados y órganos reproductores y excretores.

La formación de la línea primitiva, las capas germinativas y la notocorda son procesos importantes que suceden durante la gastrulación. Durante este período, el embrión se puede denominar *gástrula*.

Línea primitiva

El primer signo de gastrulación es la aparición de la línea primitiva (véase Figura 4-2*B*). A comienzos de la tercera semana, en el extremo caudal del plano medial de la cara dorsal del disco embrionario aparece una opacidad formada por una banda líneal engrosada de epiblasto, la **línea primitiva** (Figuras 4-2*C* y 4-3). La línea primitiva procede de la proliferación y migración de células del epiblasto hacia el plano medial del disco embrionario. A medida que la línea se alarga por la adición de células a su extremo caudal, su extremo craneal prolifera para formar el **nódulo primitivo** (véanse Figuras 4-2*F* y 4-3). Simultáneamente, en la línea primitiva se desarrolla un surco estrecho, el **surco primitivo,** que continúa con una pequeña depresión en el nódulo primitivo, la **fóvea primitiva.** En cuanto aparece la línea primitiva se puede identificar el eje craneocaudal del embrión, los extremos craneal y caudal, las superficies

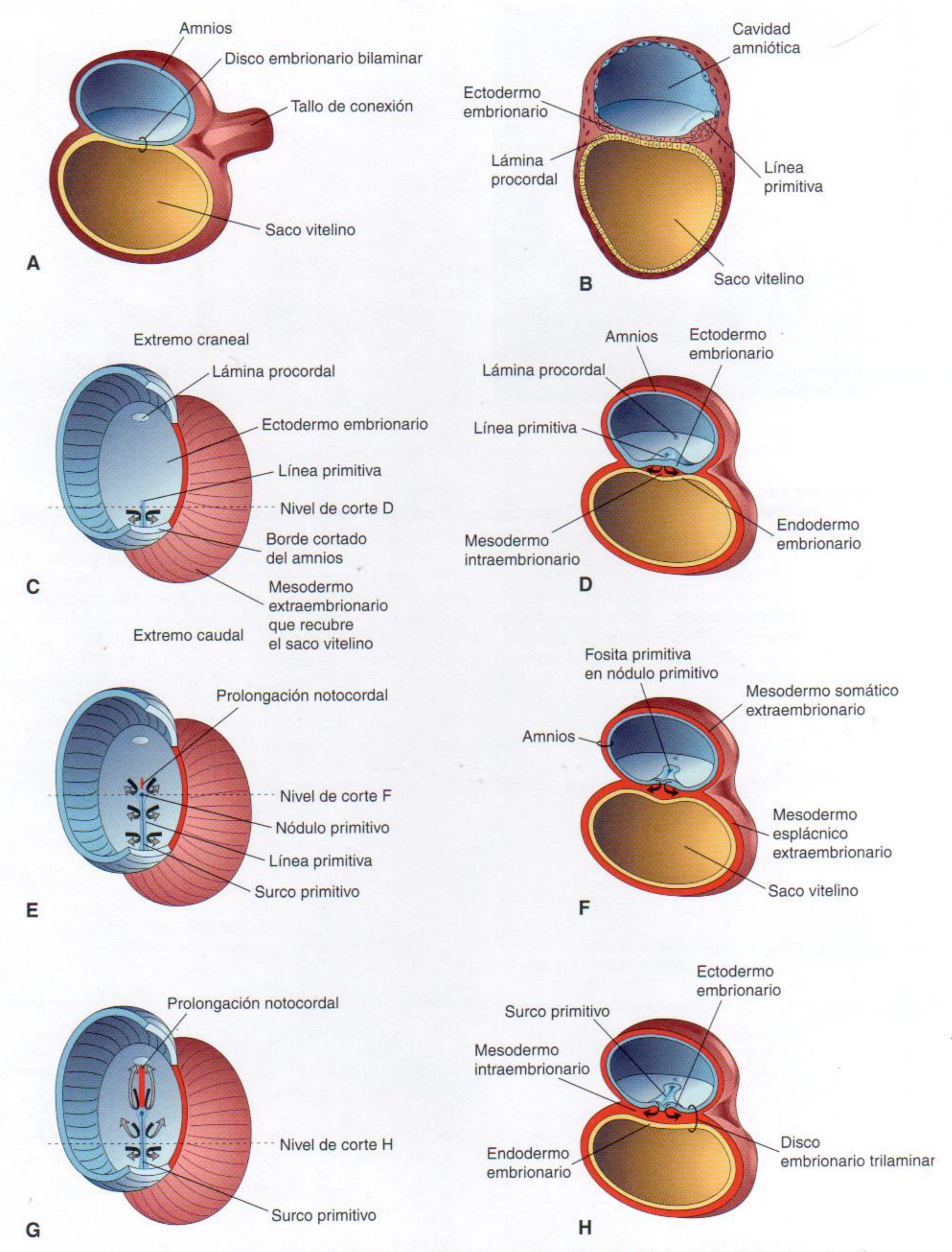


Figura 4-2. Dibujos que ilustran la formación del disco embrionario trilaminar (días 15 a 16). Las *flechas* indican invaginación y migración de células mesenquimatosas desde la línea primitiva entre el ectodermo y el endodermo. *A, C, E* y *G,* Vistas dorsales del disco embrionario a comienzos de la tercera semana, expuestas extirpando el amnios. *B, D, F* y *H,* Cortes transversales a través del disco embrionario. Los niveles de los cortes se indican en *C, E* y *G.* La lámina procordal, que indica la región de la cabeza en *C,* se muestra mediante un óvalo azul claro debido a que este engrosamiento del endodermo no se puede observar desde la superficie dorsal.

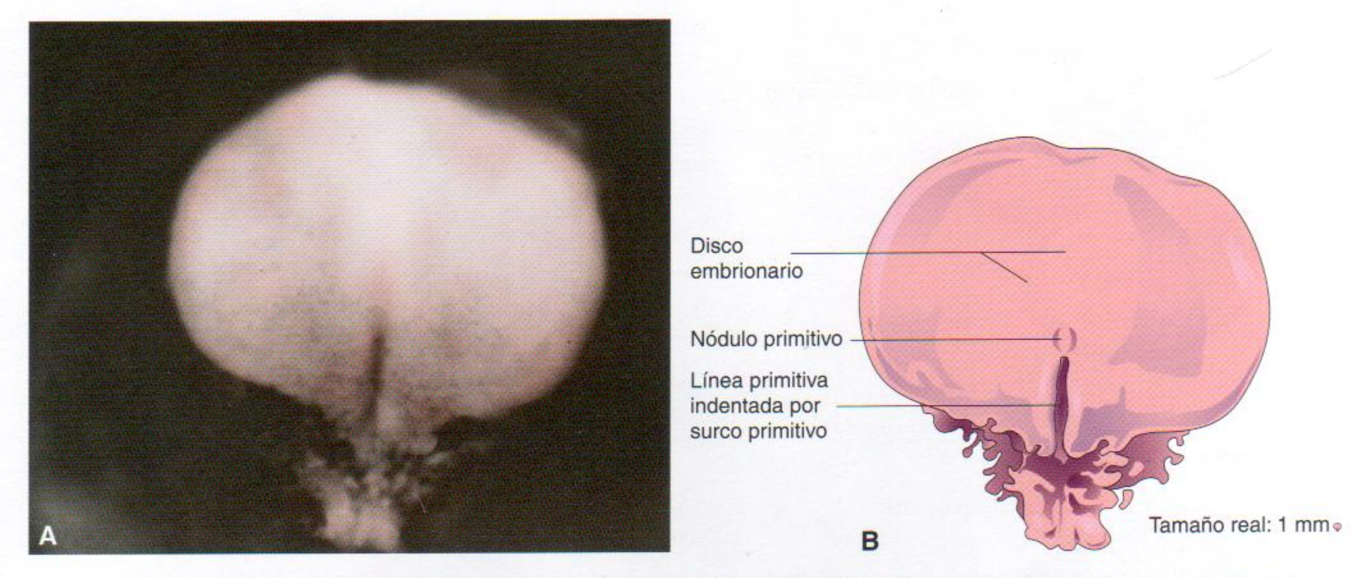


Figura 4 - 3. *A,* Fotografía de la superficie dorsal de un embrión de unos 16 días de edad. *B,* Dibujo que indica las estructuras mostradas en *A.* (*A* de Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embriology,* 2.ª ed., Filadelfia, WB Saunders, 2000.)

dorsal y ventral, y los lados derecho e izquierdo. El surco y la fóvea primitivas proceden de la invaginación (movimiento hacia dentro) de células epiblásticas, indicada mediante flechas en la Figura 4-2*E*.

Poco después de la aparición de la línea primitiva, las células de su zona profunda migran y forman el **mesénquima,** un tejido formado por células de organización laxa suspendidas en una matriz gelatinosa. Las **células del mesénquima** tienen forma ameboidea y actividad fagocítica (Figura 4-4*B*). El mesénquima forma los tejidos de sustento del embrión, como la mayoría de los tejidos conjuntivos del cuerpo y el **armazón de tejido conjuntivo** de las glándulas. Una parte del tejido mesenquimatoso origina el **mesoblasto** (mesodermo no diferenciado), que forma el **mesodermo intraembrionario** o **embrionario** (véase Figura 4-2*D*). Algunas células del epiblasto desplazan al hipoblasto, formando el **endodermo intraembrionario** o **embrionario** en el techo del saco vitelino. Las células restantes del epiblasto dan lugar al **ectodermo intraembrionario** o **embrionario**. Los datos procedentes de la investigación sugieren que ciertas moléculas de señalización (factores nodales) de la superfamilia del factor de crecimiento transformante (*TGF*-β) inducen el mesodermo. Además, *TGF*-β (nodal), un factor de transcripción de la secuencia T *(veg T)* y la ruta de señalización de Wnt parecen estar implicadas en la especificación del endodermo. Las células mesenquimatosas derivadas de la línea primitiva migran mucho. Estas células pluripotenciales dispo-

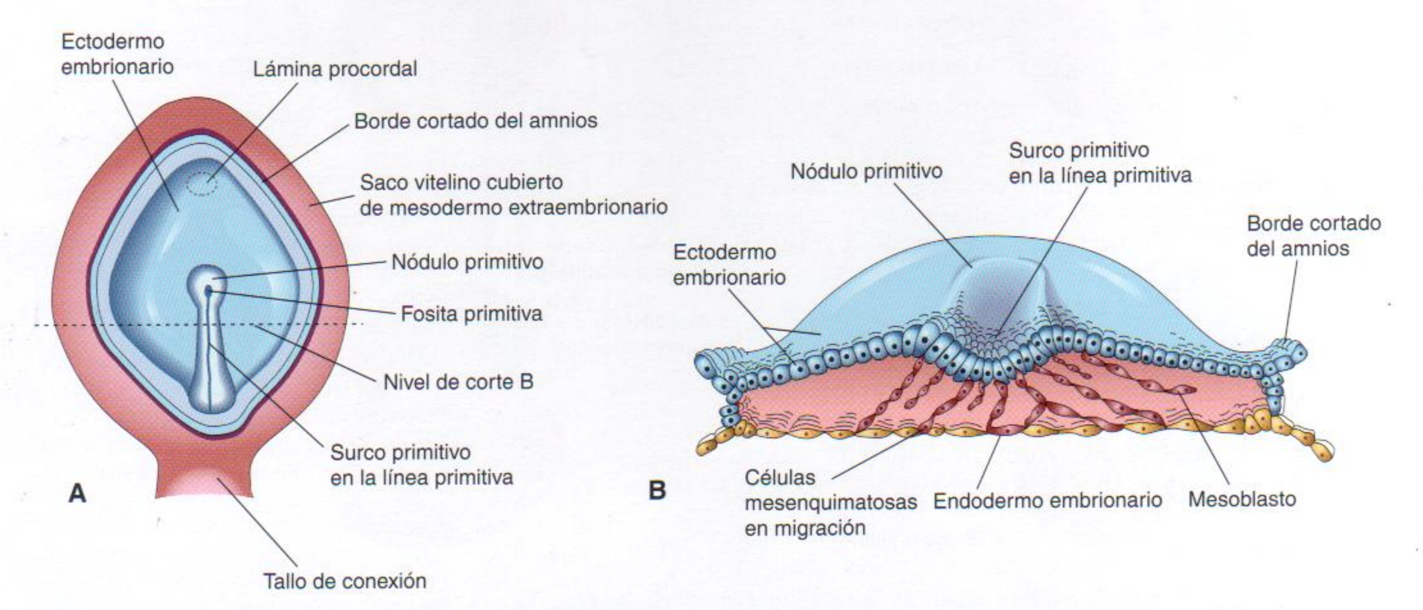


Figura 4 - 4. *A,* Dibujo de una vista dorsal de un embrión de 16 días de edad. Se ha extirpado el amnios para exponer el disco embrionario. *B,* Dibujo de la mitad craneal del disco embrionario. El disco se ha cortado transversalmente con el fin de mostrar la migración de las células mesenquimatosas desde la línea primitiva para formar el mesoblasto, que pronto se organiza para constituir el mesodermo intraembrionario. Esta ilustración también muestra que la mayoría del endodermo embrionario surge también a partir del epiblasto. La mayoría de las células epiblásticas son desplazadas hacia regiones extraembrionarias como la pared del saco vitelino.

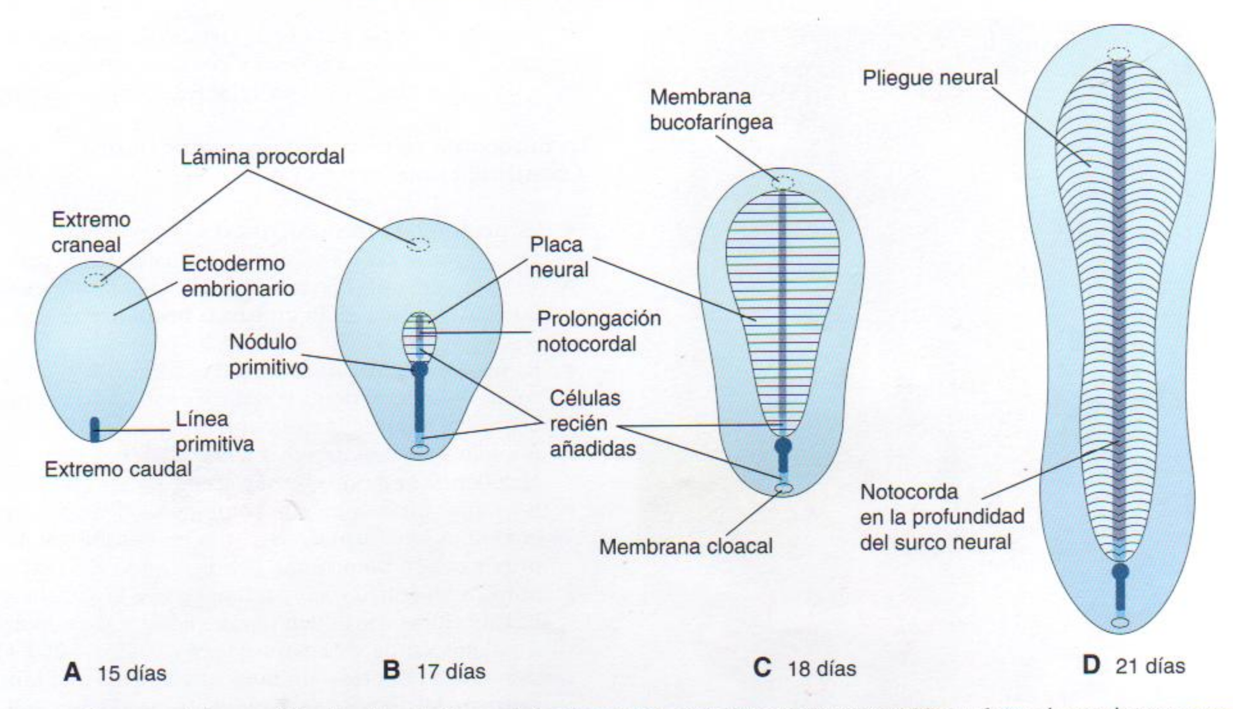


Figura 4 - 5. Esquemas de las superficies dorsales del disco embrionario que muestran cómo se alarga y modifica su forma durante la tercera semana. La línea primitiva se alarga mediante la adición de células a su extremo caudal y la prolongación notocordal lo hace por migración de células desde el nódulo primitivo. La prolongación notocordal y el mesodermo vecino inducen la formación de la placa neural, el primordio del sistema nervioso central, en el ectodermo embrionario suprayacente. Obsérve que, a medida que la prolongación notocordal aumenta su longitud, la línea primitiva se acorta. Al finalizar la tercera semana, la prolongación notocordal se transforma en la notocorda. Obsérvese que el disco embrionario tiene inicialmente forma ovoide, pero pronto adquiere forma de pera y después de zapatilla a medida que la notocorda se desarrolla.

nen de la capacidad de proliferar y diferenciarse en distintos tipos celulares, como fibroblastos, condroblastos y osteoblastos (véase Capítulo 5). En resumen, mediante el proceso de gastrulación, las células del epiblasto originan tres capas germinativas en el embrión, que constituyen el primordio de todos sus tejidos y órganos.

Destino de la línea primitiva

La línea primitiva forma activamente el mesodermo embrionario hasta el inicio de la cuarta semana; posteriormente, la producción de mesodermo se ralentiza. El tamaño relativo de la línea primitiva se reduce y se convierte en una estructura insignificante en la región sacrococcígea del embrión (Figura 4-5*D*). Normalmente la línea primitiva sufre cambios degenerativos y desaparece a finales de la cuarta semana.

Teratoma sacrococcígeo

Los restos de la línea primitiva se pueden mantener y dar lugar a un tumor, el *teratoma sacrococcígeo* (Figura 4-6). Como proceden de las células pluripotenciales de la línea primitiva, estos tumores contienen varios tipos de tejido con elementos de las tres capas germinativas en estadios incompletos de diferenciación. Los teratomas sacrococcígeos constituyen el tumor más frecuente en recién nacidos y su incidencia es de alrededor de 1 en 35.000; la mayoría de los lactantes afectados (80%) son mujeres. Los teratomas sacrococcígeos se diagnostican habitualmente mediante ecografía antenatal rutinaria y la mayoría de ellos son benignos. Estos tumores se suelen extirpar quirúrgicamente con rapidez y su pronóstico es bueno.

Proceso notocordal y notocorda

Algunas células mesenquimatosas migran en sentido craneal desde el nódulo y la fóvea primitivos, formando un cordón celular medial conocido como **prolongación notocordal** (Figura 4-7*C*). Esta prolongación adquiere enseguida una luz, el **canal notocordal.** La prolongación notocordal crece en sentido craneal entre el ectodermo y el endodermo hasta alcanzar la **lámina procordal,** una pequeña zona circular de células endodérmicas cilíndricas en la que están en contacto el ectodermo y el endodermo. La prolongación notocordal hueca y con forma de bastón no se puede extender más, ya que la lámina procordal está unida fuertemente al ectodermo embrionario que la recubre. La lámina procordal es el primordio de la **membrana bucofaríngea,** situada en el lugar futuro de la cavidad oral (Figura 4-8*C*).

Algunas células mesenquimatosas de la línea primitiva y la prolongación notocordal migran en sentido lateral y craneal entre el ectodermo y el mesodermo hasta los márgenes del disco embrionario. Dichas células continúan con el mesodermo extraembrionario que recubre el amnios y el saco vitelino (véase Figura 4-2*C* y *D*), que se deriva del endodermo del saco (véase Capítulo 3). Otras células mesenquimatosas de la línea primitiva migran en sentido craneal a cada lado de la prolongación notocordal y alrededor de la lámina procordal. En ese punto se encuentran cranealmente para formar mesodermo en el **área cardiógena** en la que el primordio cardíaco comienza su desarrollo a finales de la tercera semana (véase Figura 4-11*B*).

En posición caudal respecto a la línea primitiva existe una zona circular, la **lámina cloacal,** que indica la futura localización del ano (véase Figura 4-7*E*). El disco embrio-

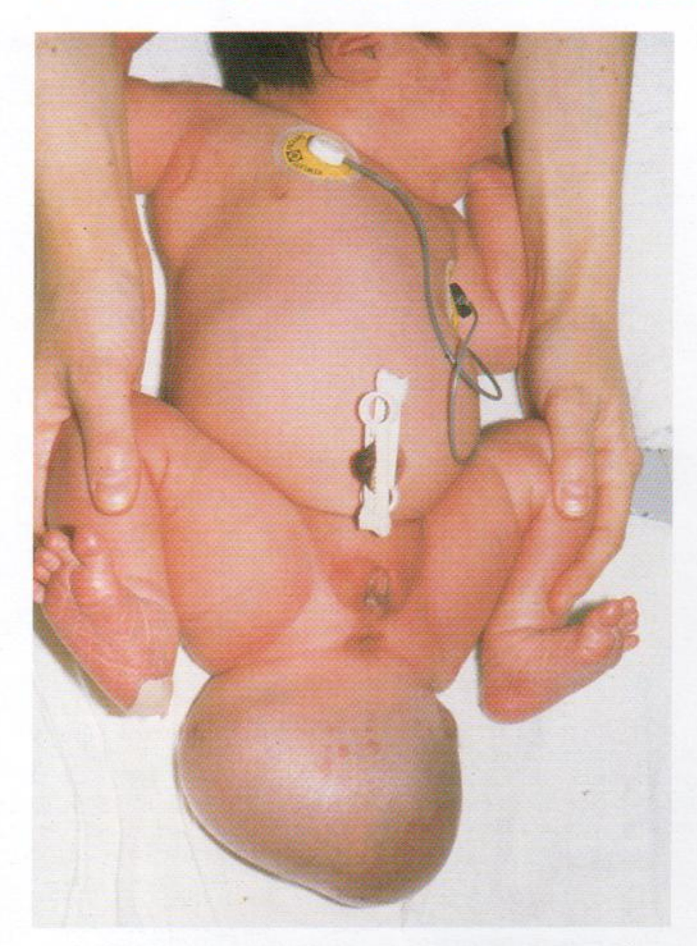


Figura 4 - 6. Lactante de sexo femenino con un teratoma sacrococcígeo de gran tamaño que se ha desarrollado a partir de los vestigios de la línea primitiva. El tumor, una neoplasia compuesta de distintos tipos de tejido, se extirpó quirúrgicamente. (Cortesía del Dr. AE Chudley, MD, Sección de Genética y Metabolismo, Departamento de Pediatría y Salud Infantil, Children's Hospital and University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

nario sigue siendo bilaminar en esta área y en la **membrana bucofaríngea** debido a la fusión del ectodermo y endodermo embrionario en estos sitios, evitando así la migración de células mesenquimatosas entre ellos (véase Figura 4-8*C*). A mediados de la tercera semana, el mesodermo embrionario se separa del ectodermo y endodermo en todas partes excepto:

- en la membrana bucofaríngea, cranealmente
- en el plano medio en posición craneal respecto al nódulo primitivo, en el que se localiza la prolongación notocordal
- en la membrana cloacal, caudalmente

La **notocorda** es un bastón celular que se desarrolla por la transformación de la prolongación notocordal. Las señales instructoras (inductores naturales) de la región de la línea primitiva inducen la formación de la notocorda por parte de las células precursoras notocordales. No se conocen los mecanismos moleculares de formación de la notocorda. La notocorda:

- define el eje primordial del embrión y aporta cierta rigidez
- actúa como base para el desarrollo del esqueleto axial (huesos de la cabeza y columna vertebral)
- indica la futura localización de los cuerpos vertebrales

La notocorda se desarrolla como se indica a continuación:

- La **prolongación notocordal** se elonga por invaginación de las células de la fosita primitiva.
- La fosita primitiva se extiende hacia la prolongación notocordal, formando un **canal notocordal** (véase Figura 4-7*C*).
- La **prolongación notocordal** es ahora un tubo celular que se extiende cranealmente desde el nódulo primitivo hacia la lámina procordal.
- El suelo de la prolongación notocordal se fusiona con el endodermo embrionario subyacente (véase Figura 4-7*E*).
- Las capas fusionadas sufren procesos degenerativos graduales que forman aberturas en el suelo de la prolongación notocordal, comunicando el canal notocordal con el saco vitelino (véase Figura 4-8*B*).
- Las aberturas confluyen rápidamente y el suelo del canal notocordal desaparece (véase Figura 4-8*C*); el resto de la prolongación notocordal forma una **lámina notocordal** aplanada y hendida (véase Figura 4-8*D*).
- En el extremo craneal del embrión, las células notocordales comienzan a proliferar y la lámina notocordal se invagina para originar la notocorda (véase Figura 4-8*F* y *G*).
- La parte proximal del canal notocordal se mantiene temporalmente como el **canal neuroentérico** (véase Figura 4-8*C* y *E*), que forma una comunicación transitoria entre las cavidades amniótica y vitelina. Cuando ha finalizado el desarrollo de la notocorda, el canal neuroentérico generalmente desaparece.
- La notocorda se desprende del endodermo del saco vitelino, que se convierte de nuevo en una capa continua (véase Figura 4-8*G*).

La notocorda es una estructura compleja alrededor de la cual se forma la columna vertebral (véase Capítulo 15). Se extiende desde la membrana bucofaríngea hasta el nódulo primitivo. La notocorda degenera y desaparece a medida que se forman los cuerpos vertebrales, pero persiste como *núcleo pulposo* de cada disco invertebral.

La notocorda funciona como el inductor primario en el embrión inicial. La notocorda en desarrollo induce el engrosamiento del ectodermo embrionario suprayacente y forma la **placa neural** (véase Figura 4-8*C*), el origen del sistema nervioso central (SNC).

Alantoides

El **alantoides** (Gr. *allas*, salchichón) aparece alrededor del día 16 como un pequeño divertículo en forma de salchichón (evaginación) de la pared caudal del saco vitelino que se extiende hacia el tallo de conexión (véanse Figuras 4-7*B*, *C* y *E* y 4-8*B*). En los embriones de reptiles, aves y algunos mamíferos, el alantoides es una estructura grande en forma de saco. Cuenta con una función respiratoria o actúa como reserva de orina durante la vida embrionaria. El alantoides tiene un tamaño muy pequeño en embriones humanos debido a que la placenta y el saco amniótico se han hecho cargo de sus funciones. El alantoides está implicado en la hematopoyesis inicial en el

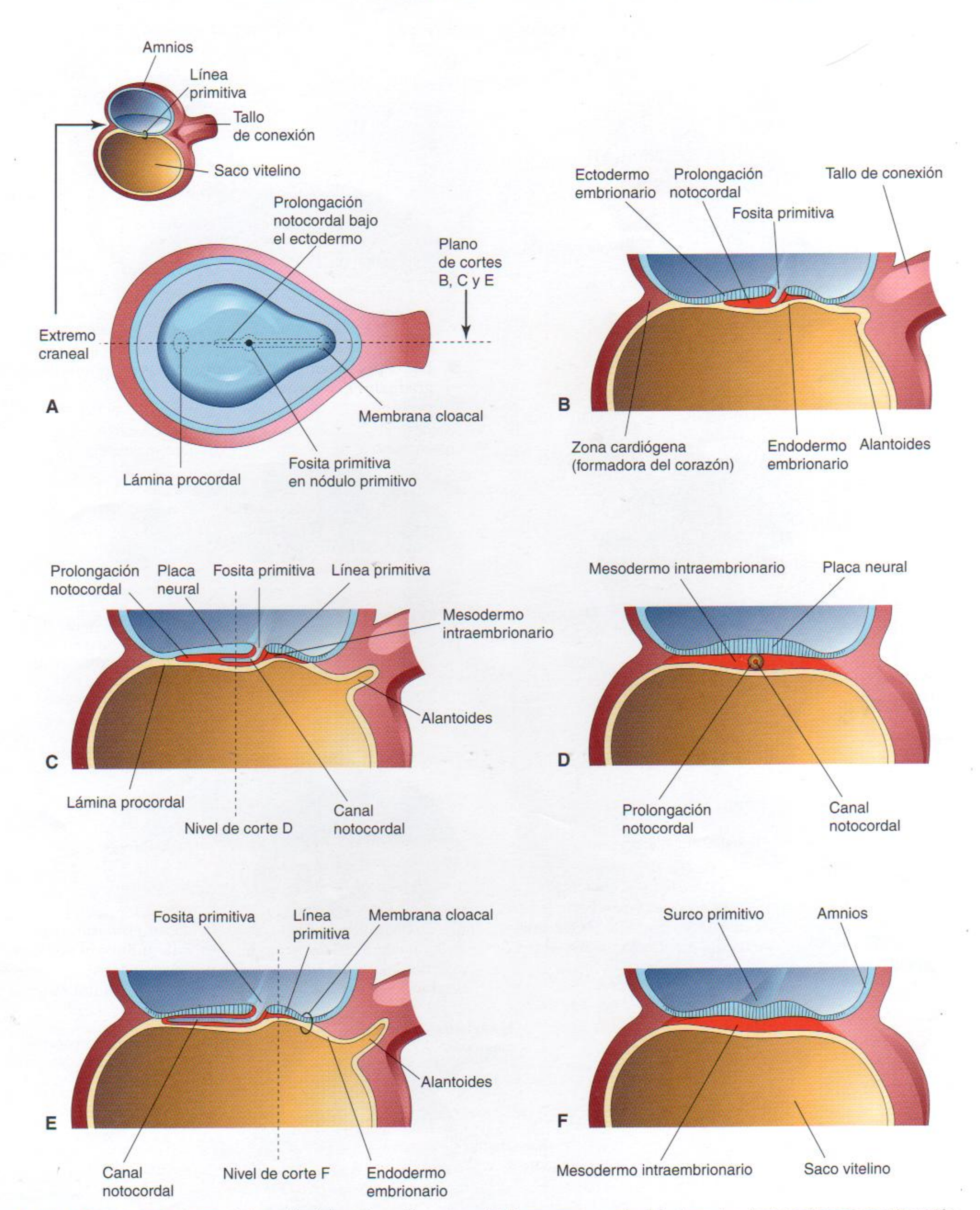


Figura 4 - 7. Dibujos que ilustran el desarrollo de la prolongación notocordal. El esquema pequeño del extremo izquierdo se ofrece como orientación. *A,* Vista dorsal del disco embrionario (alrededor de 16 días), expuesto al extirpar el amnios. La prolongación notocordal se muestra como si fuese visible a través del ectodermo embrionario. *B, C* y *E,* Cortes mediales según el plano indicado en *A,* que ilustran etapas sucesivas en el desarrollo del proceso y canal notocordales. Las etapas mostradas en *C* y *E* ocurren aproximadamente el día 18. *D* y *F,* Cortes transversales del disco embrionario en los niveles mostrados en *C* y *E.*



Borde cortado del amnios
Cavidad amniótica
Prolongación notocordal
Tallo de conexión
Plano de cortes B, C y E
Alantoides
Fosita primitiva
Saco vitelino
Tallo de conexión
Línea primitiva
Lámina procordal
Fosita primitiva
A
B

Placa neural
Canal neuroentérico *(flecha)*
Línea primitiva
Membrana cloacal
C
Membrana bucofaríngea
Nivel de corte D
Endodermo embrionario

Ectodermo embrionario
Surco neural
Mesodermo intraembrionario
Saco vitelino
D
Lámina notocordal intercalada en el endodermo embrionario

Surco neural
Invaginación de lámina notocordal
F

Notocorda
Canal neuroentérico
Membrana cloacal
E
Nivel de corte G
Nivel de corte F

Surco neural
Pliegue neural
Mesodermo intermedio
Mesodermo paraxial
Mesodermo lateral
Endodermo embrionario
G
Notocorda

Figura 4 - 8. Dibujos que ilustran el desarrollo de la notocorda mediante transformación de la prolongación notocordal (alrededor de 18 día), expuesto al extirpar el amnios. *B,* Corte medial tridimensional del embrión. *C* y *E,* Cortes similares de embriones ligeramente mayores. *D, F* y *G,* Cortes transversales del disco embrionario trilaminar en los niveles mostrados en *C* y *E.*

embrión humano y se asocia al desarrollo de la vejiga urinaria (véase Capítulo 13). A medida que la vejiga aumenta de tamaño, el alantoides se transforma en el **uraco,** representado en los adultos por el **ligamento umbilical medio.** Los vasos sanguíneos del alantoides se convierten en las arterias y venas umbilicales (véase Figura 4-12).

Vestigios del tejido notocordal

A partir del tejido notocordal se pueden formar tumores tanto benignos como malignos. Aproximadamente una tercera parte de los *cordomas* que proceden de restos de la notocorda aparecen en la base del cráneo y se extienden hacia la nasofaringe. Los cordomas crecen lentamente y sus formas malignas infiltran el hueso.

Quistes alantoideos

Los quistes alantoideos, vestigios de la porción extraembrionaria del alantoides, se encuentran normalmente entre los vasos umbilicales fetales y se pueden detectar con una ecografía. Se observan más frecuentemente en la parte proximal del cordón umbilical, en la proximidad de su inserción a la pared abdominal anterior.

Neurulación: formación del tubo neural

Los procesos que participan en la formación de la placa neural y de los pliegues neurales y en su cierre para originar el tubo neural constituyen la *neurulación*. Dichos procesos finalizan a finales de la cuarta semana, momento en el que se produce el cierre del **neuroporo** caudal (véase Capítulo 5). Durante la neurulación, el embrión se puede denominar *néurula*.

Placa neural y tubo neural

A medida que la notocorda se desarrolla, el ectodermo embrionario situado sobre ella se engrosa para formar una placa elongada parecida a una zapatilla de células epiteliales engrosadas, la **placa neural.** *La formación de esta placa es inducida por la notocorda.* El ectodermo de la placa neural (neuroectodermo) da lugar al **SNC,** encéfalo y médula espinal. El neuroectodermo forma, asimismo, otras estructuras, como la retina. Al principio, la placa neural elongada tiene una longitud similar a la de la notocorda subyacente. Aparece en posición craneal respecto al nódulo primitivo y dorsal con relación a la notocorda y el mesodermo adyacente a ésta (véase Figura 4-5*B*). A medida que la notocorda se alarga, la placa neural se ensancha y finalmente se prolonga en sentido craneal hasta la membrana bucofaríngea (véanse Figuras 4-5*C* y 4-8*C*). Al final, la placa neural se extiende más allá de la notocorda. Alrededor del día 18, esta placa se invagina a lo largo de su eje central para formar un **surco neural** medio longitudinal con pliegues neurales a cada lado (véase Figura 4-8*G*). Los **pliegues neurales** se hacen especialmente prominentes en el extremo craneal del embrión y constituyen los *primeros signos del desarrollo encefálico.* Al finalizar la tercera semana, estos pliegues han comenzado a moverse juntos y a fusionarse, convirtiendo la placa neural en un **tubo neural,** el primordio del SNC (Figuras 4-9 y 4-10). El tubo neural se separa pronto del ectodermo superficial, cuyos extremos libres se fusionan, de modo que esta capa se hace continua a lo largo del tubo neural y espalda del embrión (véase Figura 4-10*E* y *F*). Posteriormente, el ectodermo de superficie se diferencia en la epidermis. La neurulación termina durante la cuarta semana. La formación del tubo neural representa un complejo proceso celular y multifactorial en el que participa una cascada de *mecanismos moleculares* junto con factores extrínsecos (véase Capítulo 18).

Formación de la cresta neural

A medida que se fusionan los pliegues neurales para dar lugar al tubo neural, algunas células neuroectodérmicas situadas a lo largo de la cresta de cada pliegue neural pierden sus afinidades epiteliales y uniones a las células vecinas (véase Figura 4-10). Durante la separación del tubo neural del ectodermo superficial, las **células de la cresta neural** migran en sentido dorsolateral a cada lado del tubo neural. Enseguida forman una masa irregular aplanada, la **cresta neural,** entre el tubo neural y el ectodermo superficial situado por encima (véase Figura 4-10*E*). La cresta neural se divide pronto en partes derecha e izquierda que migran hacia las caras dorsolaterales del tubo neural, donde dan lugar a los ganglios sensoriales de los nervios raquídeos y craneales. Las células de dicha cresta migran en distintas direcciones y se dispersan dentro del mesénquima. Aunque resulta difícil identificarlas, las técnicas de marcado especiales han revelado que estas células se diseminan de forma amplia. Las *células de la cresta neural* originan los ganglios raquídeos (ganglios de las raíces dorsales) y los ganglios del sistema nervioso autónomo. Los ganglios de los pares craneales V, VII, IX y X también proceden parcialmente de las células de la cresta neural. Además de formar las células ganglionares, las células de la cresta forman las vainas neurolémicas de los nervios periféricos y las cubiertas meníngeas del encéfalo y la médula espinal (al menos, la piamadre y aracnoides). Estas células también participan en la formación de las células pigmentadas, de la médula suprarrenal y de diversos componentes musculoesqueléticos de la cabeza (véase Capítulo 10). Los estudios analíticos indican que *PMH, Wnt, Notch* y *FGF* están implicados en los sistemas de señalización de la formación de la cresta neural y en la migración y diferenciación de células de la misma.

Anomalías congénitas secundarias a una neurulación anómala

Puesto que la placa neural, el primordio del SNC, aparece durante la tercera semana y da lugar a los pliegues neurales y el inicio del tubo neural, la alteración de la neurulación puede comportar anomalías graves del encéfalo y la médula espinal (véase Capítulo 18). Los **defectos del tubo neural** (DTN) constituyen unas de las anomalías congénitas más frecuentes. Se ha estimado que su incidencia es de hasta 16 por 10.000 nacimientos en el este de EE.UU. La **meroanencefalía** o anencefalía (ausencia parcial del cerebro) es la DTN más grave y también la que afecta más frecuentemente al SNC. A pesar de que se suele usar el término anencefalía (Gr. *an,* sin + *enkephalos,* cerebro) éste es erróneo, porque el cerebro no está ausente por completo. Los indicios disponibles sugieren que la alteración primaria (p. ej., un fármaco teratogénico; véase Capítulo 8) afecta al neuroectodermo, lo que produce un fallo en la fusión de los

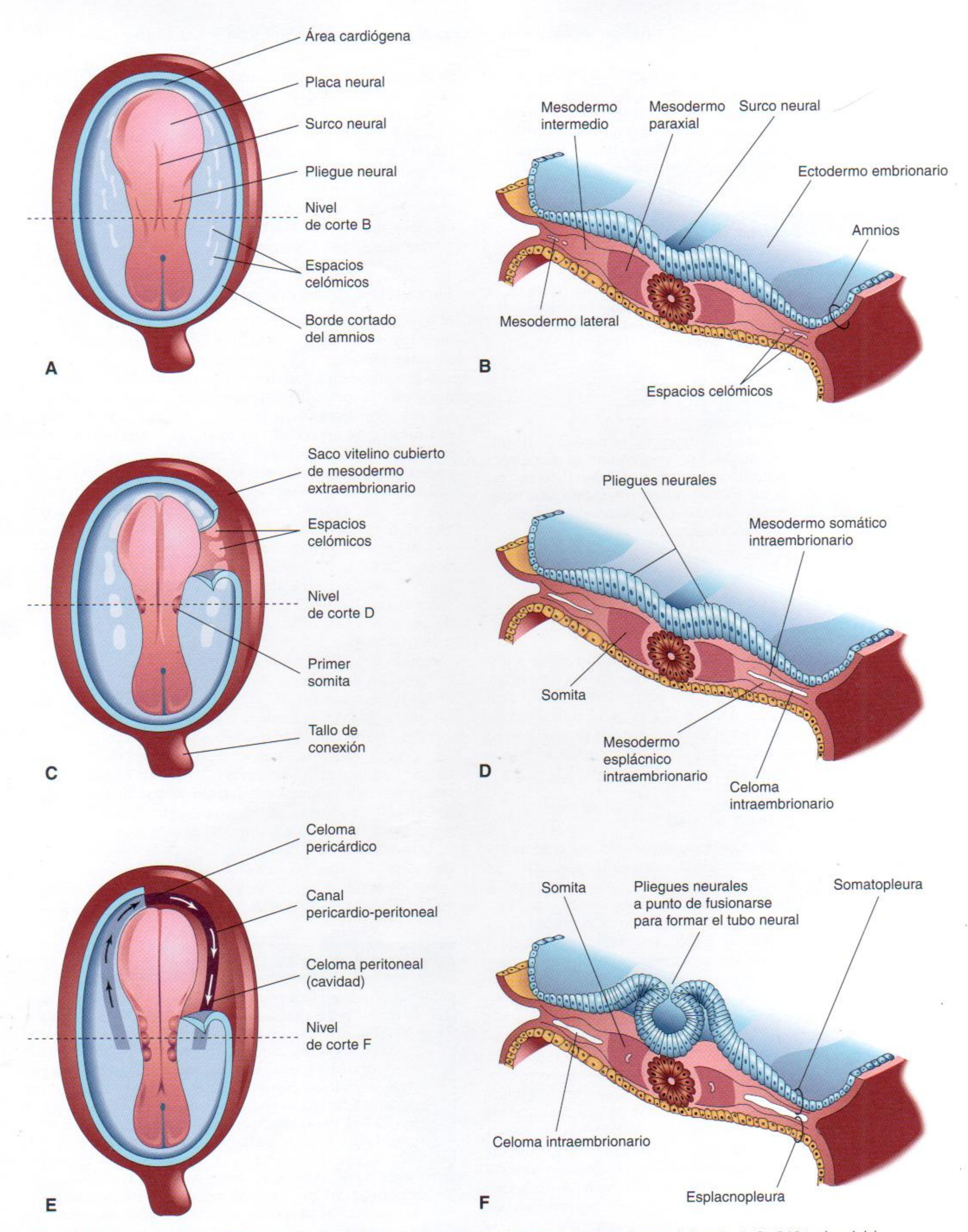


Figura 4 – 9. Dibujos de embriones de 19 a 21 días que ilustran el desarrollo de los somitas y celoma intraembrionario. *A, C* y *E,* Vista dorsal del embrión, expuesto al retirar el amnios. *B, D* y *F,* Cortes transversales del disco embrionario a los niveles indicados. *A,* Embrión sin somitas de unos 18 días de edad. *C,* Embrión de unos 20 días, que muestra el primer par de somitas. Parte de la somatopleura de la derecha se ha retirado para mostrar los espacios celómicos en el mesodermo lateral. *E,* Embrión con tres somitas (unos 21 días), que muestra la forma de herradura del celoma intraembrionario, expuesto en la derecha al retirar parte de la somatopleura.

pliegues neurales y de la formación del tubo neural en la región del encéfalo.

Desarrollo de los somitas

A medida que se forman la notocorda y el tubo neural, el mesodermo intraembrionario prolifera a cada lado de ellos para formar una columna gruesa longitudinal de **mesodermo paraxial** (véanse Figuras 4-8*G* y 4-9*B*). Cada columna se continúa con el **mesodermo intermedio,** que adelgaza gradualmente hasta constituir una capa de mesodermo lateral. El **mesodermo lateral** presenta con-

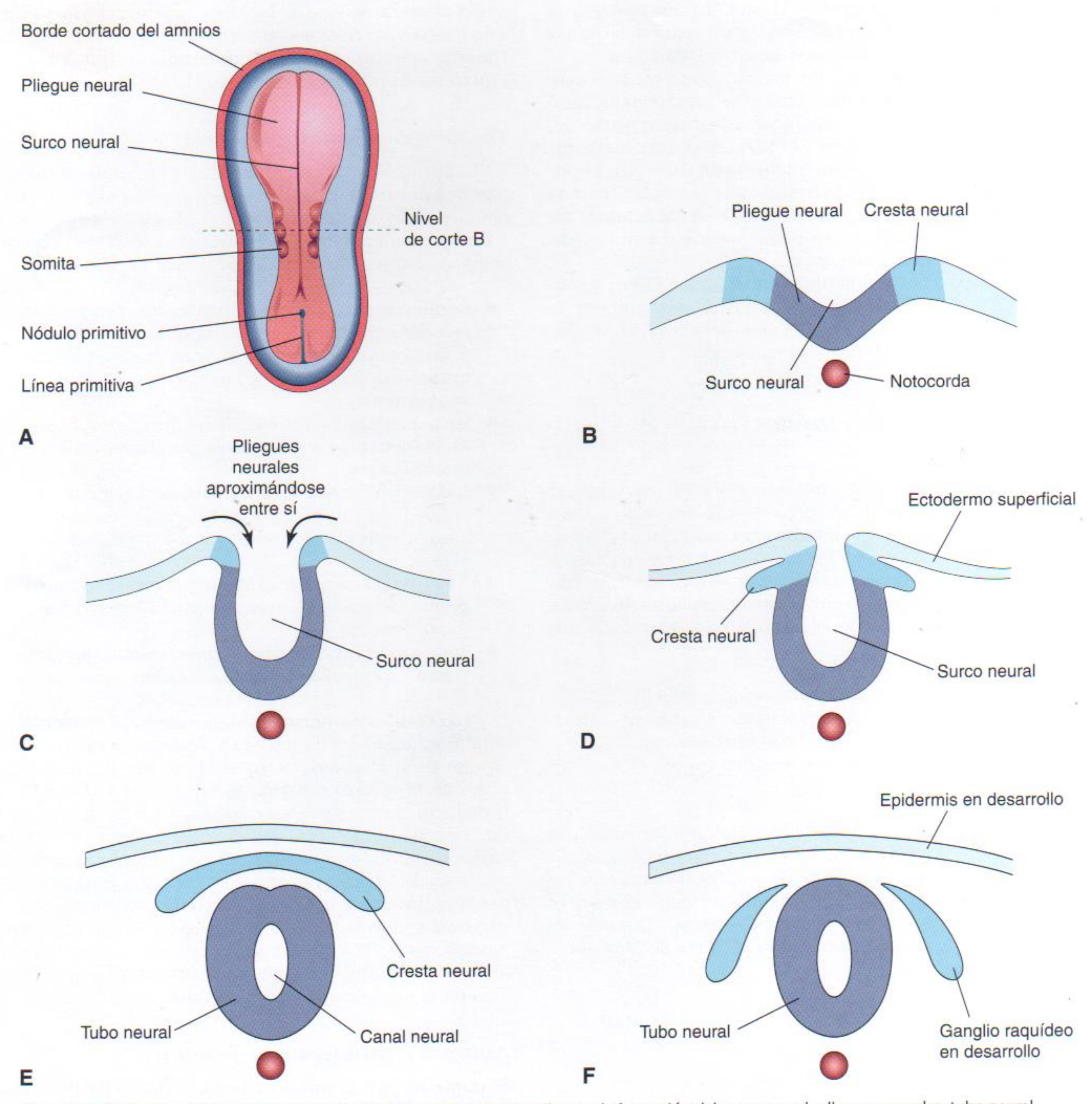


Figura 4-10. Cortes transversales de embriones cada vez mayores, que ilustran la formación del surco neural, pliegues neurales, tubo neural y cresta neural.

tinuidad con el mesodermo embrionario que recubre el saco vitelino y el amnios. Hacia el final de la tercera semana, el mesodermo paraxial se diferencia y comienza a dividirse en pares de cuerpos cuboides, los **somitas** (Gr. *soma*, cuerpo). Dichos bloques de mesodermo se localizan a cada lado del tubo neural en desarrollo (véase Figura 4-9*C* a *F*). Durante el *periodo de desarrollo de somitas en humanos* (días 20 a 30) se forman alrededor de 38 parejas de somitas. Al finalizar la quinta semana están presentes entre 42 y 44 pares de somitas. Los somitas forman elevaciones superficiales definidas en el embrión y presentan un aspecto relativamente triangular en un corte transversal (véase Figura 4-9*C* a *F*). El miocele, una cavidad en forma de hendidura de poca importancia, se forma dentro de cada somita para desaparecer enseguida. Dado que los somitas son tan destacados durante las semanas cuarta y quinta, constituyen uno de los criterios para determinar la edad de un embrión (véase Capítulo 5, Tabla 5-1).

Los somitas aparecen en primer lugar en la futura región occipital del embrión. Pronto se presentan en localización craneocaudal y dan lugar a la mayor parte del *esqueleto axial* y musculatura asociada, así como a la dermis adyacente de la piel (véanse Capítulos 15, 16 y 20). El primer par de somitas aparece a finales de la tercera semana (véase Figura 4-9*C*) a pequeña distancia caudal del extremo craneal de la notocorda. Los pares posteriores se forman en una secuencia craneocaudal.

Los estudios experimentales indican que la formación de somitas a partir del mesodermo paraxial implica la expresión de genes de la ruta Notch (señalización Notch), genes *Hox* y otros factores de señalización.

Desarrollo del celoma intraembrionario

El primordio del celoma intraembrionario (cavidad del cuerpo embrionario) aparece como *espacios celómicos* en el mesodermo lateral y el mesodermo cardiógeno (que formará el corazón) (véase Figura 4-9*E*). Estos espacios se unen enseguida para originar una única cavidad con forma de herradura, el **celoma intraembrionario** (véase Figura 4-9*E*), que divide el mesodermo lateral en dos capas (véase Figura 4-9*D*):

- una *capa* somática o *parietal* en continuación con el mesodermo extraembrionario que recubre el amnios
- una *capa* esplácnica o *visceral* continua con el mesodermo extraembrionario que reviste el saco vitelino

El mesodermo somático y el ectodermo embrionario suprayacente forman la pared del cuerpo embrionario o **somatopleura,** mientras que el mesodermo esplácnico y el endodermo embrionario situado sobre él forman el intestino embrionario o **esplacnopleura.** Durante el segundo mes, el celoma intraembrionario se divide en tres cavidades corporales:

- *cavidad pericárdica*
- *cavidades pleurales*
- *cavidad peritoneal*

En el Capítulo 9 se ofrece una descripción de estas divisiones del celoma embrionario.

Desarrollo inicial del aparato cardiovascular

A comienzos de la tercera semana se inicia la vasculogénesis y la *angiogénesis* (Gr. *angeion*, vaso; *genesis*, producción) o formación de vasos sanguíneos en el mesodermo extraembrionario del saco vitelino, tallo de conexión y corion (Figura 4-11). El desarrollo de los vasos sanguíneos embrionarios comienza alrededor de dos días después. La formación inicial del aparto cardiovascular está relacionada con la ausencia de una cantidad significativa de vitelo en el ovocito y saco vitelino y la consiguiente necesidad urgente de un aporte de oxígeno y nutrientes por parte de los vasos sanguíneos al embrión desde la circulación materna a través de la placenta. Al concluir la segunda semana, la nutrición embrionaria se obtiene de la sangre materna mediante difusión a través del celoma extraembrionario y el saco vitelino. Durante la tercera semana se desarrolla la circulación uteroplacentaria primitiva (Figura 4-12).

Vasculogénesis y angiogénesis

En la formación del sistema vascular embrionario participan dos procesos: *vasculogénesis* y *angiogénesis*. La formación de vasos sanguíneos (vasculogénesis) en el embrión y en las membranas extraembrionarias durante la tercera semana se resumen como sigue (véase Figura 4-11):

- Se diferencian células mesenquimatosas en precursores de células endoteliales –los **angioblastos** (células formadoras de vasos)– que se agregan para formar grupos aislados de células angiogénicas o **islotes sanguíneos.**
- Aparecen pequeñas cavidades dentro de los islotes sanguíneos por confluencia de hendiduras intercelulares.
- Los angioblastos se aplanan para dar lugar a células endoteliales que se organizan alrededor de las cavidades de los islotes sanguíneos y originan el endotelio.
- Estas cavidades recubiertas de endotelio se fusionan pronto con redes de canales endoteliales *(vasculogénesis).*
- Los vasos se extienden hacia zonas vecinas mediante yemas endoteliales y se unen a otros vasos *(angiogénesis).*

Las **células sanguíneas** se desarrollan a partir de las células endoteliales de los vasos *(hemangioblastos)* a medida que se forman en el saco vitelino y la alantoides a finales de la tercera semana (véase Figura 4-11*E* y *F*). La formación de sangre *(hematogénesis)* no se inicia en el embrión hasta la quinta semana. Se produce primero en varias partes del mesénquima embrionario, principalmente el hígado, y posteriormente en el bazo, médula ósea y ganglios linfáticos. Los eritrocitos fetales y adultos se derivan de distintas células progenitoras hematopoyéticas *(hemangioblastos).* Las células mesenquimatosas que rodean a los vasos sanguíneos endoteliales primigenios se diferencian en el tejido muscular y conjuntivo de los vasos.

Aparato cardiovascular primitivo

El **corazón** y los **grandes vasos** se forman a partir de células mesenquimatosas en el área cardiógena (véase Figura 4-11*B*). Durante la tercera semana se desarrollan pares

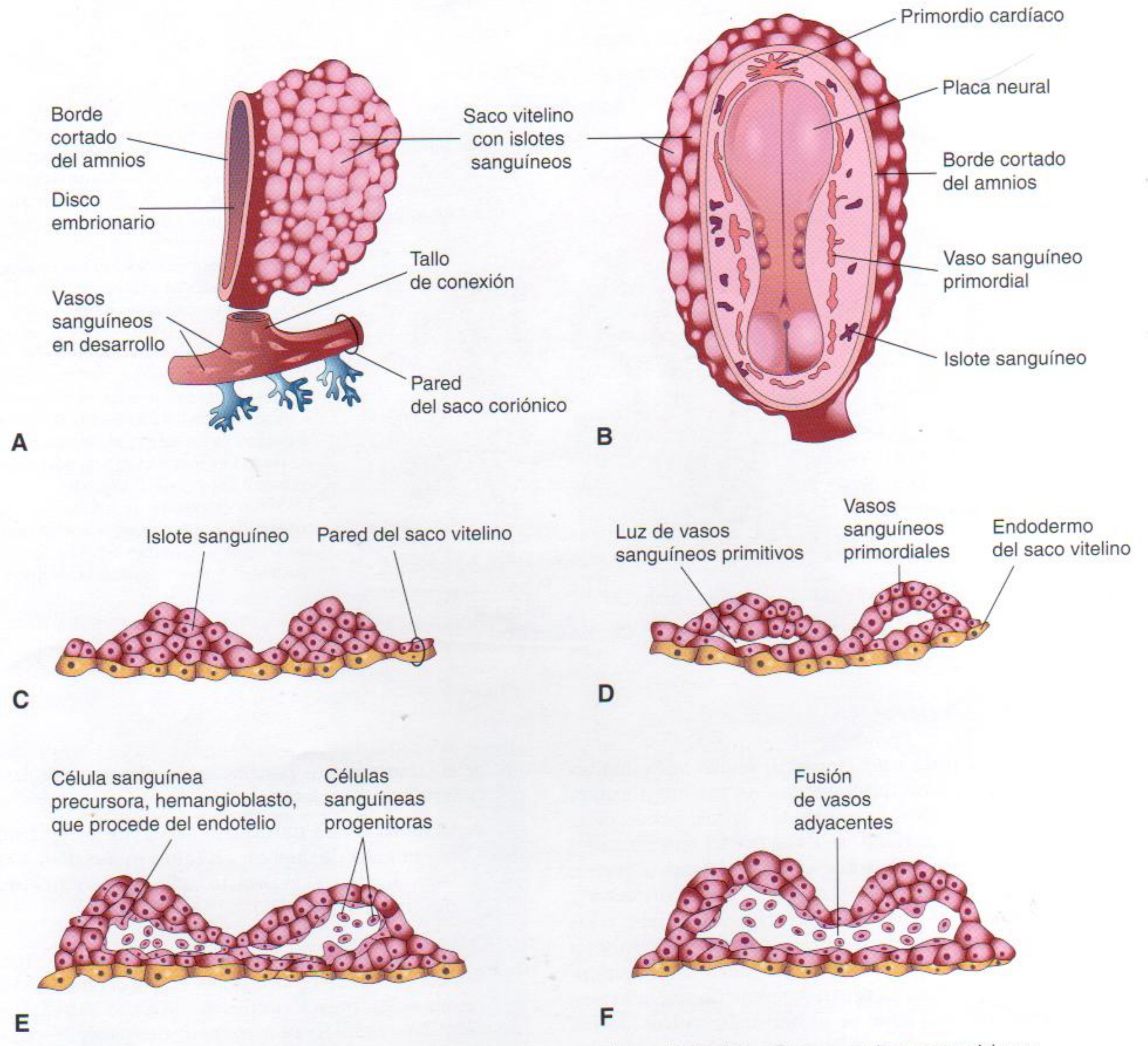


Figura 4 - 11. Fases sucesivas del desarrollo de la sangre y los vasos sanguíneos. *A,* Vista lateral del saco vitelino y parte del saco coriónico (alrededor de 18 días). *B,* Vista dorsal del embrión expuesto al quitar el amnios. *C* a *F,* Cortes de islotes sanguíneos que muestran etapas progresivas del desarrollo de la sangre y los vasos sanguíneos.

de conductos longitudinales revestidos de endotelio, los **tubos cardíacos endoteliales,** que se fusionan para originar el **tubo cardíaco** primitivo. El corazón tubular se une a vasos sanguíneos en el embrión que conectan el tallo, el corion y el saco vitelino para constituir un aparato cardiovascular primitivo (véase Figura 4-12). Al finalizar la tercera semana, la sangre está circulando y el corazón comienza a latir los días 21 ó 22 (unas cinco semanas después de la FUR). *El aparato cardiovascular es el primer sistema de órganos que adquiere un estado funcional.* El latido cardíaco del embrión se puede detectar mediante ecografía Doppler durante la quinta semana, alrededor de siete semanas después de la FUR (Figura 4-13).

Desarrollo posterior de las vellosidades coriónicas

Poco después de la aparición de las **vellosidades coriónicas primarias** a finales de la segunda semana, estas estructuras comienzan a ramificarse. Al inicio de la tercera semana, el mesénquima crece hacia las vellosidades primarias, formando un núcleo de tejido conjuntivo. En esta fase, las vellosidades, **vellosidades coriónicas secundarias,** cubren toda la superficie del saco coriónico (Figura 4-14*A* y *B*). Algunas células mesenquimatosas de las vellosidades pronto se diferencian en capilares y células sanguíneas (Figura 4-14*C* y *D*). Se denominan **vellosidades coriónicas terciarias** cuando se pueden visualizar los vasos sanguíneos. Los capilares de las vellosidades coriónicas se unen para dar lugar a **redes arteriocapilares** que enseguida se conectan al corazón embrionario a través de vasos que se diferencian en el mesénquima del corion y del tallo de conexión (véase Figura 4-12). Al finalizar la tercera semana, la sangre embrionaria comienza a fluir lentamente a través de los capilares de las vellosidades coriónicas. El oxígeno y los nutrientes presentes en la sangre materna en el espacio intervelloso se difunde por sus paredes y entra en la sangre del embrión (véase Figura 4-14*C* y *D*). El dióxido de carbono y los productos residuales se difunden desde la sangre de los

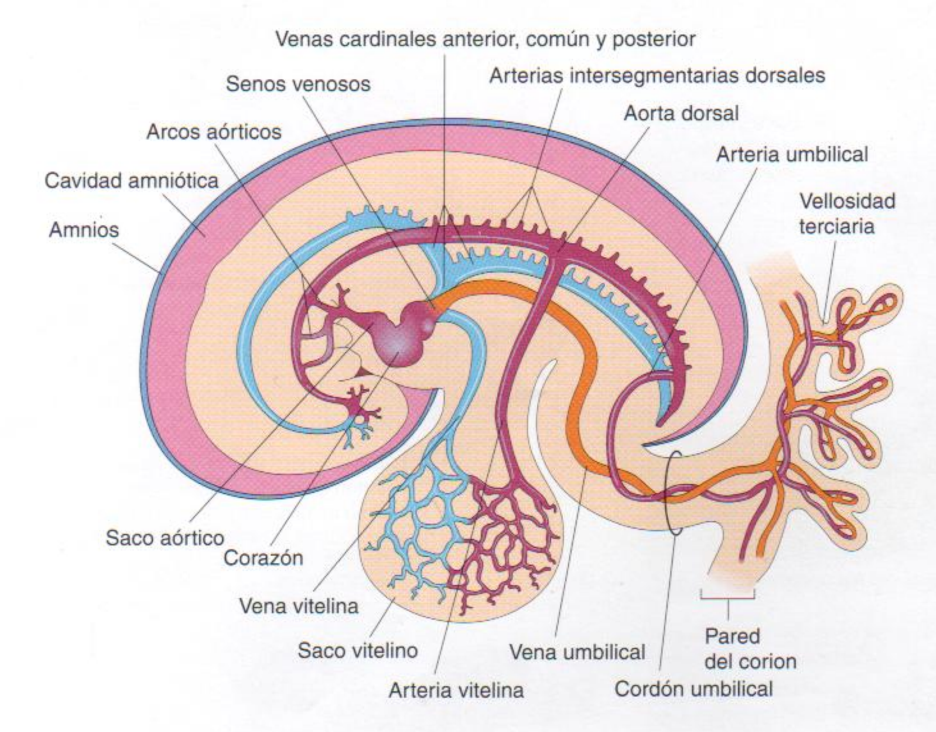


Figura 4 - 12. Diagrama del aparato cardiovascular primitivo en un embrión de unos 21 días, visto desde el lado izquierdo. Observe la etapa transitoria de los vasos sanguíneos simétricos en pares. Cada tubo cardíaco continúa dorsalmente en una aorta dorsal que pasa caudalmente. Las ramas de la aorta son: 1) arterias umbilicales, que establecen conexiones con vasos del corion; 2) arterias vitelinas hacia el saco vitelino; 3) arterias intersegmentarias dorsales hacia el cuerpo del embrión. Los vasos del saco vitelino forman un plexo vascular que está conectado a los tubos cardíacos por medio de venas vitelinas. Las venas cardinales retornan sangre del cuerpo del embrión. Las venas umbilicales portan sangre oxigenada y nutrientes desde el corion. Las arterias transportan sangre poco oxigenada y residuos hacia la sangre materna.

capilares fetales a través de la pared de las vellosidades coriónicas hacia la sangre materna. Al mismo tiempo, algunas células citotrofoblásticas de las vellosidades coriónicas proliferan y se extienden a través del sincitiotrofoblasto para formar una **concha citotrofoblástica** (véase Figura 4-14*C*) que rodea gradualmente al saco coriónico y lo une al endometrio. Las vellosidades que se fijan a los tejidos maternos a través de dicha concha se conocen como **vellosidades de tallo** (vellosidades de anclaje). Aquellas vellosidades que crecen a partir de los laterales de las vellosidades de tallo se denominan **vellosidades en rama** (vellosidades terminales). El intercambio principal de material entre la sangre de la madre y la del embrión tiene lugar a través de las paredes de estas últimas vellosidades. Las vellosidades en rama se bañan en sangre materna que cambia continuamente en el espacio intervelloso.

Crecimiento anómalo del trofoblasto

En ocasiones, el embrión muere y las vellosidades coriónicas no finalizan su desarrollo; es decir, no se vascularizan para formar vellosidades terciarias. Estas vellosidades en proceso de degeneración originan tumefacciones quísticas o **molas hidatídicas,** que se asemejan a un racimo de uvas. Las molas muestran distintos grados de proliferación trofoblástica y producen cantidades excesivas de hCG. Las molas hidatídicas completas son de origen paterno. Entre un tres y un cinco por ciento de las molas origina lesiones trofoblásticas malignas o **coriocarcinomas.** Algunas molas se desarrollan después de un aborto espontáneo y otras lo hacen con posterioridad a un parto normal. Los coriocarcinomas siempre metastatizan (se diseminan) a través del flujo sanguíneo a diversas localizaciones, como pulmón, vagina, hígado, hueso, intestino y encéfalo.

Los mecanismos principales de desarrollo de las **molas hidatídicas completas** son:

- fecundación de un ovocito vacío por un espermatozoide, seguida de duplicación (mola monospérmica)
- fecundación de un ovocito vacío por dos espermatozoides (mola dispérmica)

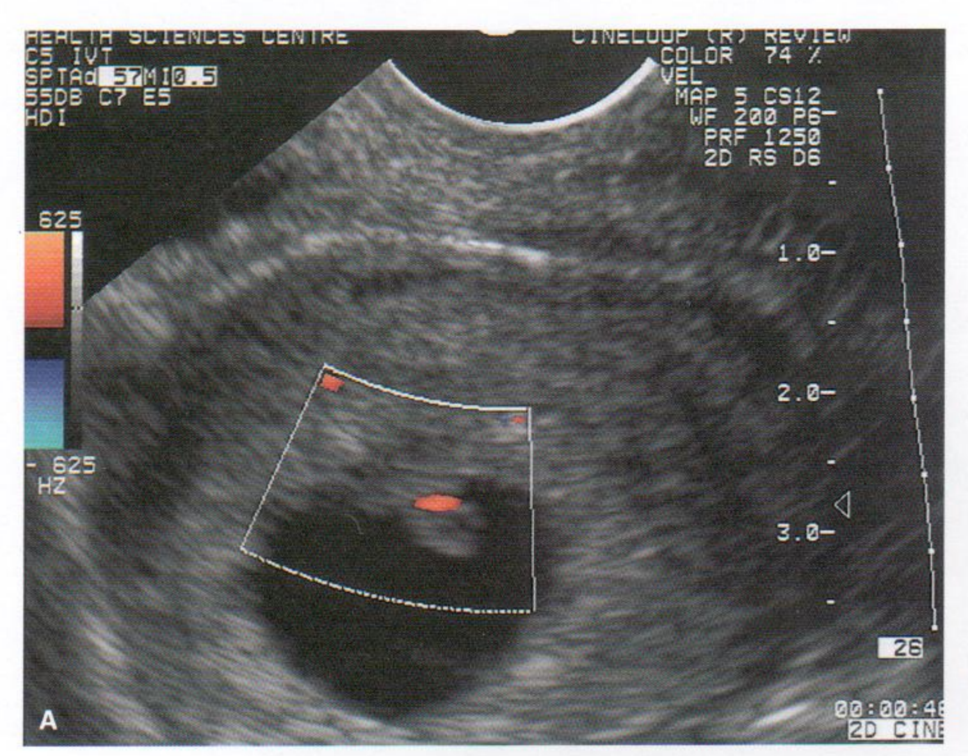
Una *mola hidatídica completa (monospérmica)* procede de la fecundación de un ovocito en el que el pronúcleo femenino no existe o está inactivo (un ovocito vacío). Una *mola hidatídica parcial (dispérmica)* suele derivar de la fecundación de un ovocito por dos espermatozoides (dispermia). La mayoría de las molas hidatídicas completas son monospérmicas. En ambos tipos, el origen genético del ADN es paterno.

Resumen de la tercera semana

En el embrión se producen cambios importantes a medida que el disco embrionario se convierte en un disco embrionario trilaminar durante la **gastrulación.** Estos cambios comienzan con la aparición de la línea primitiva.

Línea primitiva

La línea primitiva aparece a principios de la tercera semana como un engrosamiento del epiblasto en el extremo caudal del disco embrionario. La línea primitiva procede de la migración de células epiblásticas hacia el plano medio del disco. La invaginación de las células epiblásticas de la línea da lugar a células mesenquimatosas que migran ventralmente, lateralmente y cranealmente entre el epiblasto y el hipoblasto. Cuando la línea primitiva comienza a producir células mesenquimatosas, el epiblasto se conoce como ectodermo embrionario. Algunas células del epiblasto desplazan al hipoblasto y forman el endodermo



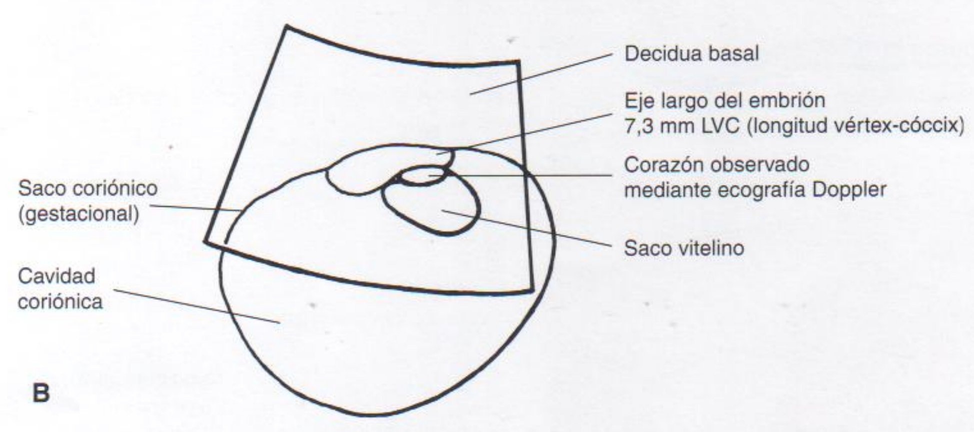


Figura 4 - 13. *A,* Ecografía de un embrión de cinco semanas y su saco vitelino unido dentro de su saco coriónico (gestacional). El corazón que late (rojo) del embrión se visualizó mediante ecografía Doppler. *B,* Diagrama de la ecografía para orientación e identificación de las estructuras. (Cortesía del Dr. EA Lyons, MD, profesor de Radiología y Obstetricia y Ginecología, Health Sciences Centre, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

embrionario. Las células mesenquimatosas producidas por la línea primitiva se organizan enseguida en una tercera capa germinativa, el *mesodermo embrionario* o *intraembrionario*. Las células del mesodermo migran hacia los márgenes del disco embrionario, donde se unen al *mesodermo extraembrionario* que recubre el amnios y el saco vitelino. Al finalizar la tercera semana existe mesodermo entre el ectodermo y endodermo en todas partes excepto en la membrana bucofaríngea, en el plano medio ocupado por la notocorda y en la membrana cloacal.

Formación de la notocorda

A comienzos de la tercera semana, las células mesenquimatosas del nódulo primitivo de la línea primitiva forman la **prolongación notocordal,** que se extiende en sentido craneal desde el nódulo primitivo entre el ectodermo embrionario. La fosita primitiva en el nódulo primitivo se extiende hacia la prolongación notocordal y origina un **canal notocordal.** Cuando se ha desarrollado por completo, la prolongación notocordal se extiende desde el nódulo primitivo hacia la lámina precordal. Aparecen aperturas en el suelo del canal notocordal que pronto se unen y dejan una **placa notocordal.** Esta placa se invagina para originar la **notocorda,** el eje primordial del embrión alrededor del cual se forma el esqueleto axial.

Formación del tubo neural

La **placa neural** aparece como un engrosamiento del ectodermo embrionario craneal al nódulo primitivo. El notocordio en desarrollo induce la formación de la placa neural, en la que aparece un **surco neural** flanqueado por **pliegues neurales.** La fusión de los pliegues forma el **tubo neural,** el primordio del sistema nervioso central. La neurulación es el proceso de formación de la placa neural y su invaginación para dar lugar al tubo neural.

Formación de la cresta neural

A medida que los pliegues neurales se fusionan para formar el tubo neural, las células neuroectodérmicas migran en sentido dorsolateral para originar una cresta neural entre el ectodermo superficial y el tubo neural. La cresta

Figura 4 - 14. Diagramas que ilustran la conversión de vellosidades coriónicas secundarias en vellosidades coriónicas terciarias. También se muestra la formación inicial de la placenta. *A,* Corte sagital de un embrión (de unos 16 días de edad). *B,* Corte de una vellosidad coriónica secundaria. *C,* Corte de un embrión implantado (alrededor de 21 días). *D,* Corte de una vellosidad coriónica terciaria. La sangre fetal en los capilares se separa de la sangre materna que rodea a la vellosidad a través del endotelio de los capilares, tejido conjuntivo embrionario, citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto.

neural se divide pronto en dos masas que dan lugar a los ganglios sensoriales de los nervios craneales y raquídeos. Otras células de la cresta neural migran desde el tubo neural y forman diversas estructuras, como la retina.

Formación de somitas

El mesodermo situado a los lados del notocordio se engruesa para formar columnas longitudinales de mesodermo paraxial. La división de dichas columnas en pares de somitas comienza cranealmente a finales de la tercera semana. Los somitas son agregados compactos de células mesenquimatosas a partir de los cuales migran para dar lugar a las vértebras, costillas y musculatura axial. Durante la tercera semana, el número de somitas presente es un indicador de la edad del embrión.

Formación del celoma intraembrionario

El celoma (cavidad) dentro del embrión surge como espacios aislados en el mesodermo lateral y mesodermo cardiógeno. Posteriormente, las vesículas celómicas coalescen para formar una única cavidad en forma de herradura que finalmente dará lugar a las cavidades corporales, como la cavidad peritoneal.

Formación de vasos sanguíneos y sangre

Los vasos sanguíneos aparecen por primera vez en la pared del saco vitelino, alantoides y corion, y poco después se desarrollan dentro del embrión. Aparecen espacios dentro de los agregados del mesénquima conocidos como **islotes sanguíneos.** Los espacios se revisten pronto de endotelio derivado de las células mesenquimatosas. Estos túbulos primordiales se extienden y unen a otros vasos para constituir un aparato cardiovascular primitivo. Hacia el final de la tercera semana, el corazón está representado por pares de tubos cardíacos endocárdicos que se unen a vasos sanguíneos en el embrión y en las membranas extraembrionarias (saco vitelino, cordón umbilical y saco coriónico). Al finalizar esta semana, los tubos cardíacos se han fusionado para formar un corazón tubular que se une a vasos en el embrión, saco vitelino, corion y tallo de conexión y forma un *aparato cardiovascular primitivo*. Las células sanguíneas primitivas o hemangioblastos se derivan principalmente de las células endoteliales de los vasos sanguíneos de las paredes del saco vitelino y la alantoides. Los eritrocitos fetales y del adulto se desarrollan probablemente a partir de diversos precursores hematopoyéticos.

Terminación de la formación de vellosidades coriónicas

Las vellosidades coriónicas primarias se convierten en vellosidades coriónicas secundarias al adquirir núcleos mesenquimatosos. Antes de finalizar la tercera semana aparecen capilares en las vellosidades coriónicas secundarias, transformándolas en vellosidades coriónicas terciarias. Las extensiones citotrofoblásticas de dichas vellosidades de tallo se unen para formar una **concha citotrofoblástica** que ancla el saco coriónico al endometrio. El rápido desarrollo de las vellosidades coriónicas durante la tercera semana aumenta en gran medida el área de superficie del corion para intercambio de oxígeno y nutrientes y otras sustancias entre las circulaciones materna y embrionaria.



Caso 4-1

Una mujer de 30 años se quedó embarazada a los 2 meses de dejar los anticonceptivos orales. Unas 3 semanas después sufrió un aborto espontáneo.

- ¿Cómo afectan las hormonas de los anticonceptivos a los ciclos ovárico y menstrual?
- ¿Cuál puede haber sido la causa del aborto?
- ¿Qué le puede haber comentado el médico?

Caso 4-2

Una mujer de 25 años con ciclos menstruaels regulares tuvo un retraso de 5 días de la regla. Su preocupación por un posible embarazo no deseado llevó al médico a hacerle un legrado uterino. El tejido fue analizado para descartar embarazo.

- ¿Se podría haber detectado el embarazo con pruebas de radioinmunoensayo muy visibles en esta fase tan precoz?
- ¿Qué hallazgos indicarían un embarazo?
- ¿Qué edad gestacional tendría el producto de la concepción?

Caso 4-3

Una mujer con una falta tenía miedo de poder haber causado daño al embrión por un vaso de vino que tomó la semana anterior.

- ¿Qué órganos principales se están desarrollando en la tercera semana?
- ¿Qué importante anomalía congénita se puede producir por la acción de factores teratológicos en este período del desarrollo? (véase Capítulo 8)

Caso 4-4

Una niña nació con un gran tumor entre el recto y el sacro. Se hizo el diagnóstico de *teratoma sacrococcígeo* y se resecó la masa.

- ¿Cuál es el probable origen embriológico de este tumor?
- Explica por qué estos tumores contienen derivados de las tres hojas germinales.
- ¿Influye el sexo del recién nacido en su susceptibilidad a padecer este tumor?

Caso 4-5

Una mujer con antecedentes de abortos precoces fue sometida a una ecografía para determinar si el embrión seguía implantado.

- ¿Sirve la ecografía para valorar la gestación en la tercera semana?
- ¿Qué estructuras se pueden reconocer?
- Si la prueba de embarazo es negativa, ¿se puede asumir con seguridad que la mujer no está embarazada?
- ¿Podría existir un embarazo ectópico?

El análisis de estos problemas aparece al final del libro.

Bibliografía y lecturas recomendadas

Bianchi DW, Wilkins-Haug LE, Enders AC, Hay ED: Origin of extraembryonic mesoderm in experimental animals: Relevance to chorionic mosaicism in humans. *Am J Med Genet 46*:542, 1993.

Bronner-Fraser M, Sternberg PW: Pattern formation and developmental mechanisms. The cell biological basis of inductive signaling. *Curr Opin Gen Develop 10*:347, 2000.

Christiansen JH, Coles EG, Wilkinson DG: Molecular control of neural crest formation, migration and differentiation. *Curr Opin Cell Biol 12*:719, 2000.

Cooke J: Vertebrate left and right: finally a cascade, but first a flow. *BioEssays 21*:537, 1999.

Dale KJ, Pourquié O: A clock-work somite. *BioEssays 22*:72, 2000.

Erikson CA, Weston JA: Vent cells: a fresh breeze in a stuffy field? *TINS 22*:486, 1999.

Flake AW: The fetus with sacrococcygeal teratoma. *In* Harrison MR, Evans MI, Adzick NS, Holzgrev W (eds): *The Unborn Patient: The Art and Science of Fetal Therapy*, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001.

Gilbert SF: *Developmental Biology*, 6th ed. Sunderland, Sinauer Associates, 2000.

Goldstein DP, Berkowitz RS (eds): Recent advances in gestational trophoblastic disease. *J. Reprod Med 43*:1, 1998.

Hafner T, Kurjak A: Intervillous circulation during early pregnancy. *In* Kurjak A, Chervenak FA, Carrera JM (eds): *The Embryo as a Patient*. New York, Parthenon Publishing Group, 2001.

Hall BK, Miyake T: All for one and one for all: condensations and the initiation of skeletal development. *BioEssays 22*:138, 2000.

Hirsinger E, Jouve C, Dubralle J, et al: Somite formation and patterning. *Int Rev Cytol 198*:1, 2000.

Kablar B, Rudnicki MA: Skeletal muscle development in the mouse embryo. *Histol Histopathol 15*:649, 2000.

Kerszberg M, Changeux J-P: A simple molecular model of neurulation. *BioEssays 20*:758, 1998.

Levine D: Ectopic pregnancy. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Maschhoff KL, Baldwin HS: Molecular determinants of neural crest migration. *Am J Med Genet* (*Semin Med Genet*) *97*:280, 2001.

Muraglia A, Cancedda R, Quarto R: Clonal mesenchymal progenitors from bone marrow differentiates in vitro according to a hierarchical model. *J Cell Sci 113*:1161, 2000.

Ordahl CP, Williams BA: Knowing chops from chuck: roasting MyoD redundancy. *BioEssays 20*:357, 1998.

Pourquié O: Vertebrate segmentation: is cycling the rule? *Curr Opin Cell Biol 12*:747, 2000.

Roman BL, Weinstein BM: Building the vertebrate vasculature: research is going swimmingly. *BioEssays 22*:882, 2000.

Sabourin LA, Rudnicki MA: The molecular regulation of myogenesis. *Clin Genet 57*:16, 2000.

Sebire NJ, Foskett M, Fisher RA, et al: Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age. *Br J Obstet Gynaecol 109*:99, 2002.

Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, et al: Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. *Lancet 356*:36, 2000.

Slack JMW: The first pure embryonic inducing factor. *BioEssays 21*:525, 1999.

Smith JL, Schoenwolf GC: Neurulation: coming to closure. *TINS 20*:510, 1997.

Stern CD, Vasiliauskas D: Clocked gene expression in somite formation. *BioEssays 20*:528, 1998.

Takakura N, Watanabe T, Suenobu S, et al: A role for hematopoietic stem cells in promoting angiogenesis. *Cell 102*:199, 2000.

Tuladhar R, Patole SK, Whitehall JS: Sacrococcygeal teratoma in the perinatal period. *Postgrad Med J 76*:754, 2000.

Wilkins AS: Cell fate and the generation of cell diversity. *BioEssays 21*:260, 1999.

5

Período organogenético: cuarta a octava semanas

La cuarta a la octava semanas del desarrollo constituyen la mayor parte del período embrionario; sin embargo, durante las tres primeras también suceden fenómenos críticos del desarrollo, como la segmentación del cigoto, blastogenia y desarrollo inicial de los sistemas nervioso y cardiovascular. Todas las estructuras principales externas e internas se establecen durante la cuarta a la octava semanas. Al finalizar este **período organogenético,** los principales sistemas orgánicos han comenzado a desarrollarse; no obstante, la función de la mayoría de ellos es mínima, con excepción del aparato cardiovascular. A medida que los tejidos y órganos se desarrollan, la forma del embrión cambia y alrededor de la octava semana cuenta con un aspecto humano definido.

Fases del desarrollo embrionario

El desarrollo humano se puede dividir en tres fases, que están relacionadas en cierta medida:

- La *primera fase* es el **crecimiento,** que implica divisiones celulares y la elaboración de productos celulares.
- La *segunda fase* es la **morfogenia** (desarrollo de la forma, tamaño u otras características de un órgano o parte concreta, o bien de todo el organismo). La morfogenia representa un complicado proceso durante el cual se producen numerosas interacciones complejas en una secuencia ordenada. El movimiento de células les permite interaccionar entre sí durante la formación de tejidos y órganos.
- La *tercera fase* es la **diferenciación** (maduración de los procesos fisiológicos). La finalización de este proceso origina la formación de tejidos y órganos capaces de realizar funciones especializadas.

Como los tejidos y órganos se están diferenciando con rapidez durante las semanas cuarta a octava, la exposición de los embriones a agentes teratogénicos durante este período podría dar lugar a anomalías congénitas importantes. Los **teratógenos** son agentes como fármacos y virus que producen o incrementan la incidencia de anomalías congénitas (véase Capítulo 8).

Plegamiento del embrión

Un proceso importante en la adquisición de la forma corporal es el plegamiento del disco embrionario trilaminar aplanado para constituir un embrión algo cilíndrico (Figura 5-1). El plegamiento se produce en los planos medio y horizontal y es consecuencia del rápido crecimiento del embrión. El ritmo de crecimiento de los laterales del disco embrionario no es similar al del eje longitudinal, dado que la longitud del embrión aumenta rápidamente. El plegamiento de los extremos craneal y caudal y los lados del embrión se produce simultáneamente. Al mismo tiempo, existe una relativa constricción de la unión del embrión y el saco vitelino.

Plegamiento del embrión en el plano medio

El plegamiento ventral de los extremos del embrión produce pliegues de cabeza y cola que hacen que las regiones craneal y caudal se muevan ventralmente a medida que el embrión se alarga en los sentidos craneal y caudal (véase Figura 5-1A_2 a D_2).

Plegamiento de la cabeza

A comienzos de la cuarta semana, los pliegues neurales de la región craneal se han engrosado para formar el primordio del encéfalo. Inicialmente, el encéfalo en desarrollo se proyecta dorsalmente hacia la cavidad amniótica. Con posterioridad, el prosencéfalo en desarrollo crece en sentido craneal más allá de la membrana bucofaríngea y rodea al corazón en desarrollo. Al mismo tiempo, el **septum transversum** (tabique transversal), el corazón primitivo, el celoma pericárdico y la membrana bucofaríngea se mueven hacia la superficie ventral del embrión (Figura 5-2). Durante el **plegamiento longitudinal,** una parte del endodermo del saco vitelino se incorpora al embrión como el **intestino anterior** (primordio de faringe, esófago, etc.; véase Capítulo 12). Este intestino se encuentra situado entre el cerebro y el corazón, y la **membrana bucofaríngea** lo separa del **estomodeo** (véase Figura 5-2*C*). Después del plegamiento, el septum transversum ocupa una posición caudal con respecto al corazón, donde se desarrolla posteriormente y origina el **tendón central del diafragma** (véase Capítulo 9). El plegamiento de la cabeza también afecta a la organización del celoma embrionario (primordio de las cavidades corporales). De forma previa al plegamiento, el celoma está formado por una cavidad aplanada en forma de herradura (véase Figura 5-1A_1). Con posterioridad al plegamiento, el celoma pericárdico se sitúa en posición ventral respecto al corazón y craneal con relación al septum transversum (véase Figura 5-2*C*). En esta fase, el celoma intraembrionario se comunica ampliamente a cada lado con el celoma extraembrionario (véanse Figuras 5-1A_3 y 5-3).

Plegamiento de la cola

El plegamiento del extremo caudal del embrión es consecuencia principalmente del crecimiento de la parte distal del tubo neural, el primordio de la médula espinal (Figura 5-4). A medida que el embrión crece, la proyección caudal (región de la cola) se proyecta sobre la **membrana cloacal** (lugar futuro del ano). Durante el plegamiento, una parte de la capa germinal endodérmica se incorpora al embrión como el **intestino posterior** (primordio del colon descendente). La parte terminal de este intestino pronto se dilata ligeramente y origina la **cloaca** (primordio de la vejiga urinaria y recto; véanse Capítulos 12 y 13). Antes del plegamiento, la **línea primitiva** se encuentra en posición craneal con relación a la membrana cloacal (véase Figura 5-4*B*); después de este proceso, su posición es caudal (véase Figura 5-4*C*). El tallo de conexión (primordio del cordón umbilical) está ahora unido a la superficie ventral del embrión y el **alantoides** (un divertículo del saco vitelino) se ha incorporado parcialmente al embrión.

Plegamiento del embrión en el plano transversal

El plegamiento de los lados del embrión produce los **pliegues laterales** derecho e izquierdo (véase Figura 5-1A_3 a D_3). El plegamiento lateral se produce por el rápido crecimiento de la médula espinal y los somitas. Los primordios de la pared ventrolateral se pliegan hacia el plano medio, curvando ventralmente los bordes del disco embrionario y formando un embrión aproximadamente cilíndrico. A medida que se forman las paredes abdominales, una parte

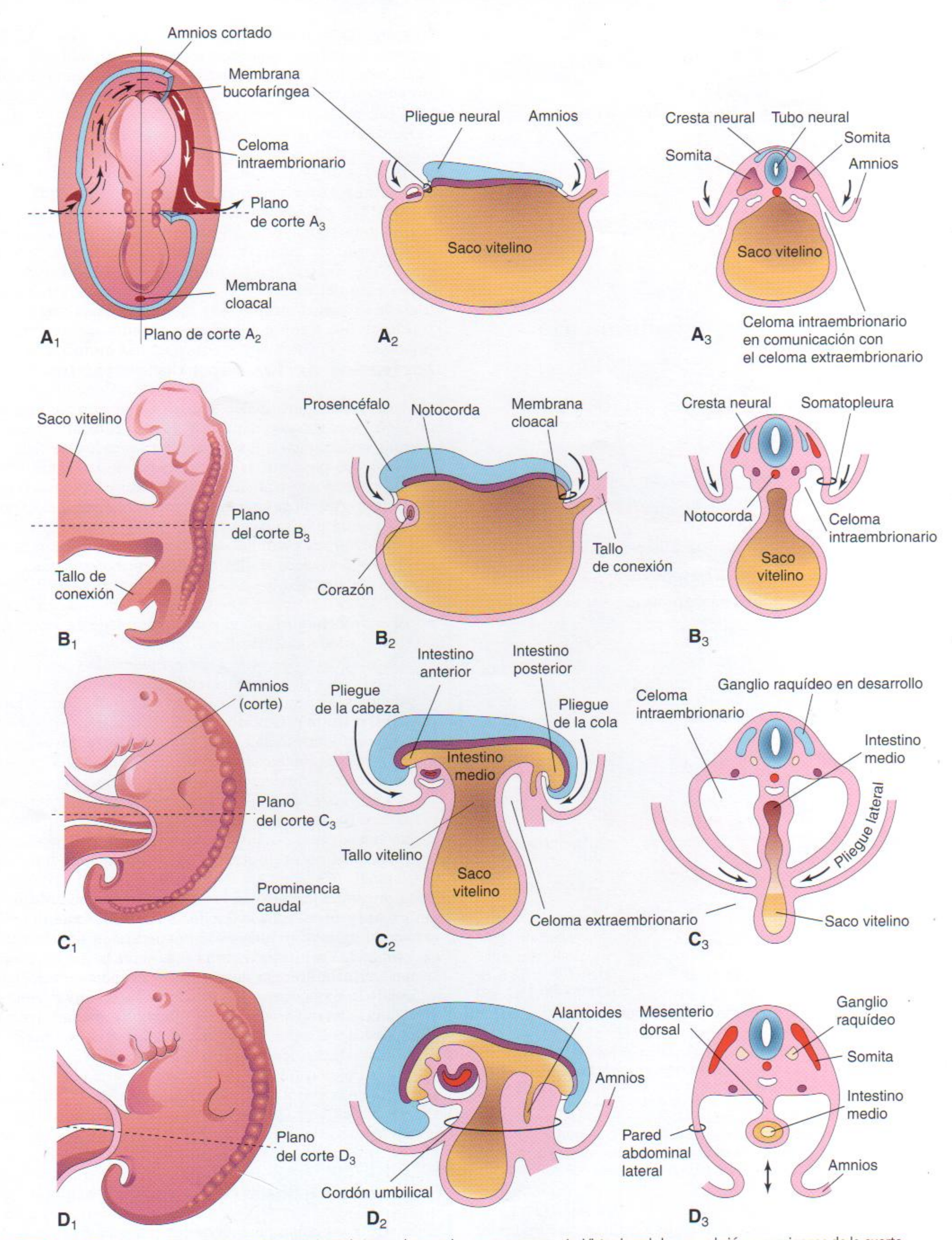
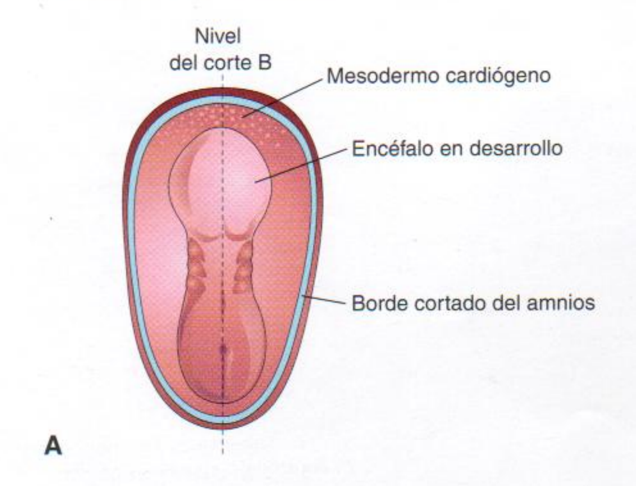
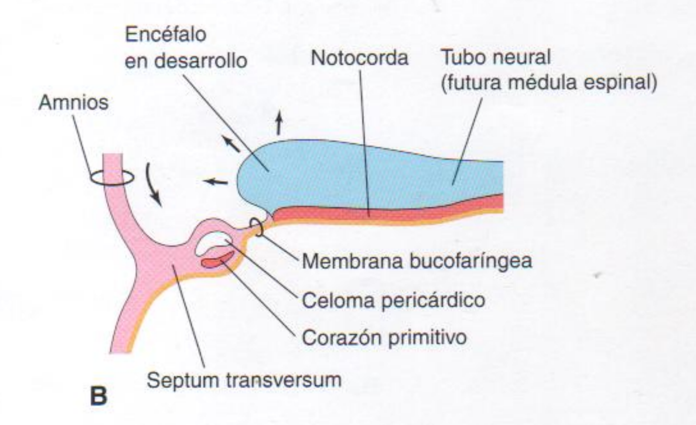


Figura 5 - 1. Dibujos que ilustran el plegamiento de embriones durante la cuarta semana. *A_1*, Vista dorsal de un embrión a comienzos de la cuarta semana. Son visibles tres pares de somitas. La continuidad del celoma intraembrionario y el celoma extraembrionario se muestra en el lado derecho al retirar una parte del ectodermo y mesodermo. *B_1, C_1 y D_1*, Vistas laterales de embriones de 22, 26 y 28 días, respectivamente. *A_2 a D_2*, Cortes sagitales del plano mostrado en *A_1*, *A_3 a D_3*, Cortes transversales en los niveles indicados en *A_1 a D_1*.





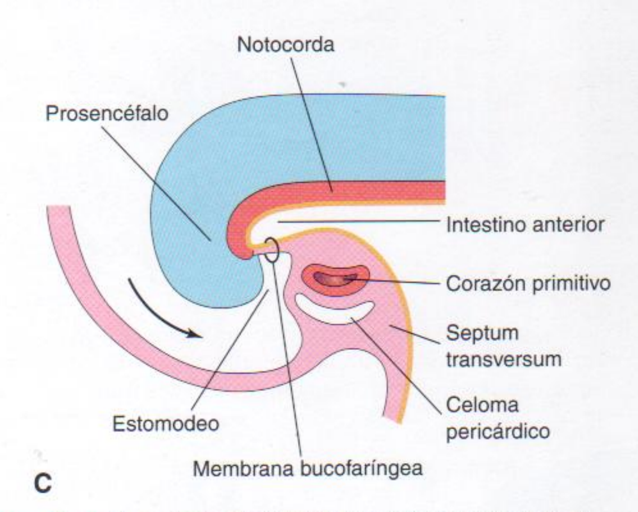


Figura 5 - 2. Plegamiento del extremo craneal del embrión. *A,* Vista dorsal de un embrión a los 21 días. *B,* Corte sagital de la parte craneal del embrión en el plano que se muestra en *A.* Se observa el movimiento ventral del corazón. *C,* Corte sagital de un embrión a los 26 días. Obsérvese que el septum transversum, el corazón primitivo, el celoma pericárdico y la membrana bucofaríngea giran hacia abajo hacia la superficie ventral. Asimismo, véase que parte del saco vitelino se incorpora en el embrión como el intestino anterior.

de la capa germinativa del endodermo se incorpora al embrión como el **intestino medio** (primordio del intestino delgado, etc.; véase Capítulo 12). Inicialmente, existe una amplia conexión entre el intestino medio y el saco vitelino (véase Figura 5-1A_2); sin embargo, con posterioridad al plegamiento lateral esta conexión se reduce a un *tallo vitelino* (Figura 5-1C_2). La región de unión del amnios con la superficie ventral del embrión también se reduce a una región umbilical relativamente estrecha (Figuras 5-1D_2 y D_3). Conforme se desarrolla el **cordón umbilical** a partir del tallo de conexión, la fusión ventral de los pliegues laterales reduce la región de comunicación entre las cavidades celómicas intra y extraembrionarias a un paso estrecho (véase Figura 5-1C_2). A medida que la cavidad amniótica se expande y oblitera la mayoría del celoma extraembrionario, el amnios forma la cubierta epitelial del cordón umbilical (véase Figura 5-1D_2). Son poco frecuentes las anomalías del plegamiento del cuerpo y el diagnóstico precoz mediante ecografía antenatal resulta fundamental en estos casos.

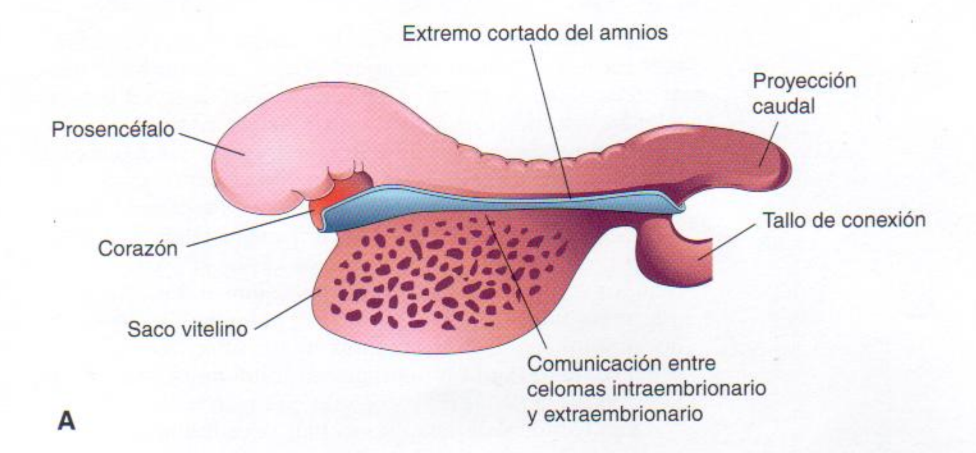
Derivados de las capas germinales

Las tres capas germinales (ectodermo, mesodermo y endodermo) formadas durante la gastrulación (véase Capítulo 4) dan lugar a los primordios de todos los tejidos y órganos. No obstante, la especificidad de las capas germinales no está determinada estrictamente. Las células de cada capa germinal se dividen, migran, agregan y diferencian siguiendo pautas bastante precisas a medida que forman los diversos sistemas de órganos *(organogenia).* Los principales derivados de las capas germinales son los siguientes (Figura 5-5):

- El **ectodermo** origina el sistema nervioso central (SNC), sistema nervioso periférico, epitelios sensoriales de ojo, oído y nariz, epidermis y sus apéndices (pelo y uñas), glándulas mamarias, hipófisis, glándulas subcutáneas y esmalte dental. Las **células de la cresta neural,** derivadas del neuroectodermo, dan lugar a las células de los ganglios raquídeos, craneales (PC V, VII, IX y X) y autónomos; cubierta de las células del sistema nervioso periférico; células pigmentadas de la dermis; tejidos conjuntivos y hueso originados en los arcos faríngeos (véase Capítulo 10); médula suprarrenal y meninges (recubrimientos) del encéfalo y médula espinal.
- El **mesodermo** forma el tejido conjuntivo, cartílago, hueso, músculos liso y estriado, corazón, vasos sanguíneos y linfáticos, riñones, ovarios y testículos, conductos genitales, membranas serosas que revisten las cavidades corporales (pericárdica, pleural y peritoneal), bazo y corteza de las glándulas suprarrenales.
- El **endodermo** origina el revestimiento epitelial de los aparatos gastrointestinal y respiratorio, parénquima de las amígdalas, glándulas tiroides y paratiroides, revestimiento epitelial de la vejiga urinaria y mayor parte de la uretra y recubrimiento epitelial de la cavidad timpánica, antro timpánico y tubo faringotimpánico o auditivo.

Control del desarrollo embrionario

El desarrollo es consecuencia de programas genéticos contenidos en los cromosomas. El conocimiento acerca de los genes que controlan el desarrollo humano sigue creciendo. La mayoría de la información acerca de los procesos del



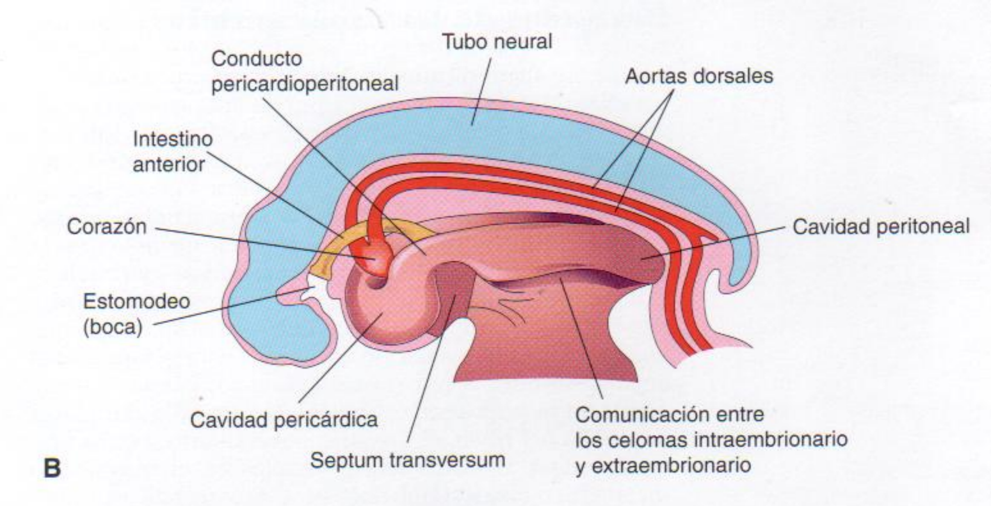
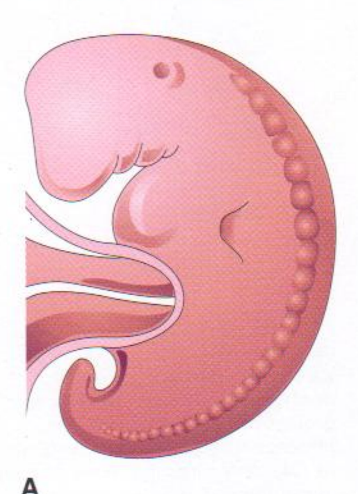


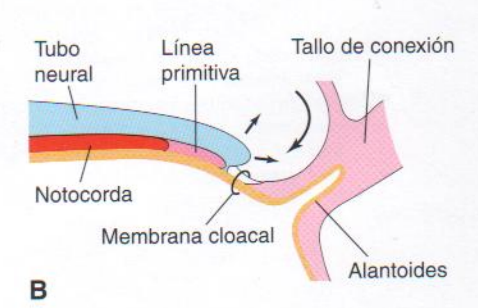
Figura 5 - 3. Dibujos del efecto del pliegue de la cabeza en el celoma intraembrionario. *A,* Vista lateral de un embrión (24 a 25 días) durante el plegamiento, que muestra prosencéfalo grande, posición ventral de corazón y comunicación entre partes intraembrionaria y extraembrionaria del celoma. *B,* Esquema de un embrión (26 a 27 días) después del plegamiento, que muestra la cavidad pericárdica ventralmente, los conductos pericardioperitoneales que se extienden dorsalmente a cada lado del intestino anterior, y el celoma intraembrionario en comunicación con el celoma extraembrionario.

desarrollo proviene de estudios llevados a cabo en otros organismos, especialmente en *Drosophila* y ratones, debido a los problemas éticos asociados a la utilización de embriones humanos en estudios de laboratorio. La mayor parte de los procesos del desarrollo dependen de la interacción coordinada con precisión de factores genéticos y ambientales. Diversos mecanismos de control dirigen la diferenciación y garantizan el desarrollo sincronizado, como interacciones entre tejidos, migración regulada de células y colonias celulares, proliferación controlada y muerte celular programada. Cada sistema del organismo dispone de su propio modelo de desarrollo, pero la mayoría de los procesos morfogenéticos son semejantes y relativamente sencillos.

El desarrollo embrionario constituye, fundamentalmente, un proceso de crecimiento y aumento de la complejidad de estructura y función. El crecimiento se logra mediante mitosis (reproducción somática de células) junto con la producción de matrices extracelulares, mientras que la complejidad se adquiere por medio de procesos de morfogenia y diferenciación. Las células que componen los tejidos de embriones en etapas muy iniciales son pluripotenciales y en distintas circunstancias son capaces de seguir más de una ruta de desarrollo. Esta amplia capacidad de desarrollo se restringe gradualmente a medida que los tejidos adquieren las características especializadas necesarias para aumentar la sofisticación de su estructura y función. Tal limitación supone que se deben tomar decisiones con el fin de lograr la diversificación hística. En la actualidad, la mayor parte de los indicios apuntan que esas elecciones no son consecuencia del linaje celular, sino que dependen de señales del ambiente inmediato, como los tejidos adyacentes. Como resultado de ello, la precisión y coordinación arquitectónicas necesarias con frecuencia para la función normal de un órgano parecen obtenerse por la interacción de sus partes constituyentes durante el desarrollo.

La interacción de los tejidos durante el desarrollo es un tema constante en embriología. Las interacciones que comportan una modificación en el curso del desarrollo de, al menos, uno de los elementos que interaccionan se denominan **inducciones.** En la bibliografía se pueden encontrar numerosos ejemplos de estas interacciones inductoras; por ejemplo, se cree que la vesícula óptica induce el desarrollo del cristalino a partir del ectodermo superficial de la cabeza durante el desarrollo del ojo. Cuando no existe vesícula óptica, el ojo no se desarrolla. Además, si se extirpa la vesícula óptica y se sitúa junto al ectodermo superficial que no suele participar en el desarrollo del ojo, se puede inducir la formación del cristalino (Figura 5-6). Por tanto, su desarrollo depende de la adquisición de una asociación con un segundo tejido por parte del ectodermo. En presencia del neuroectodermo de la vesícula óptica, el ectodermo superficial de la cabeza sigue una ruta de desarrollo que de otra manera no hubiese tomado. Del mismo modo, muchos de los movimientos hísticos morfogenéticos, que desempeñan papeles de gran importancia en la adquisición de forma por parte del embrión, también posibilitan las cambiantes relaciones hísticas que son fundamentales en las interacciones inductivas entre tejidos.





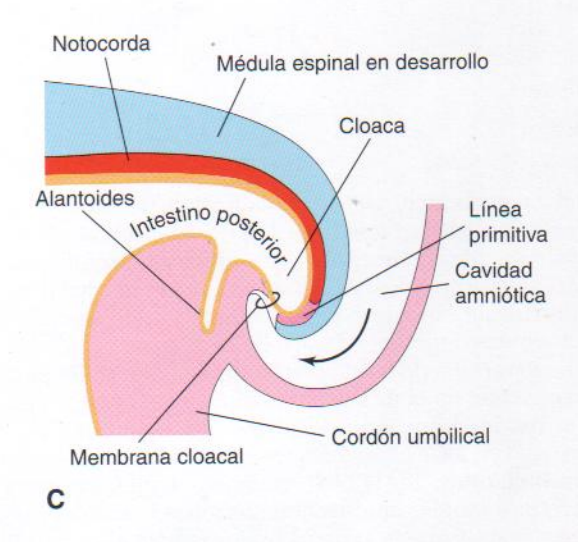


Figura 5 - 4. Plegamiento del extremo caudal del embrión. *A,* Vista lateral de un embrión de cuatro semanas. *B,* Corte sagital de la parte caudal del embrión en el comienzo de la cuarta semana. *C,* Corte similar al final de la cuarta semana. Se observa que se ha incorporado parte del saco vitelino al embrión como intestino caudal y que la parte terminal del intestino caudal se dilata pronto para originar la cloaca. Obsérvese el cambio de posición de la línea primitiva, alantoides, membrana cloacal y tallo de conexión

El hecho que un tejido pueda influir en la ruta de desarrollo adoptada por otro supone el paso de una señal entre ambos elementos en interacción. El análisis de los errores moleculares en cepas mutantes que muestran interacciones hísticas anómalas durante el desarrollo embrionario y los estudios del desarrollo de embriones con mutaciones génicas dirigidas han comenzado a revelar los mecanismos moleculares de inducción. Al parecer, el mecanismo de transferencia de señales varía en los distintos tejidos participantes. En algunos casos, la señal parece adoptar la forma de una molécula difusible, como erizo *(hedgehog)* sónico, que pasa del inductor al tejido que reacciona (Figura 5-7*A*). En otros, el mensaje parece ser mediado por una matriz extracelular no difusible que es secretada por el inductor y con la cual entra en contacto el tejido que reacciona (véase Figura 5-7*B*). En otros casos, la señal parece requerir un contacto físico entre los tejidos inductores y los que reaccionan (véase Figura 5-7*C*). Independientemente del mecanismo de transferencia intercelular implicado, la señal se traduce en un mensaje intracelular que influye en la actividad genética de las células que responden.

Los estudios de laboratorio han determinado que, en algunas interacciones, la señal puede ser relativamente inespecífica. En condiciones experimentales, se ha demostrado que el papel del inductor natural en diversas interacciones se simula mediante diversas fuentes hísticas heterólogas y, en algunos casos, incluso por varias preparaciones sin células. Estos estudios sugieren que la especificidad de una inducción determinada es una propiedad del tejido que reacciona, más que del inductor. No se deberían interpretar las inducciones como fenómenos aislados. Con frecuencia se producen de forma secuencial que origina el desarrollo ordenado de una estructura compleja; por ejemplo, tras la inducción del cristalino por la vesícula óptica, aquél induce el desarrollo de la córnea desde el ectodermo superficial y mesénquima vecinos. Ello asegura la formación de componentes de tamaño y relación adecuados para la función del órgano. En otros sistemas existen indicios que las interacciones entre tejidos son recíprocas. Por ejemplo, durante el desarrollo del riñón, el divertículo metanéfrico (yema ureteral) induce la formación de túbulos en el mesodermo metanéfrico (véase Capítulo 13). A su vez, este mesodermo induce la ramificación de la yema que origina el desarrollo de los túbulos colectores y cálices renales.

Con el fin de poder responder a un estímulo inductor, es necesario que las células del sistema que reacciona expresen el receptor adecuado para la molécula señalizadora de inducción determinada, los componentes de una ruta intracelular de transducción de señales que intervendrán en la respuesta concreta. Los indicios experimentales sugieren que la adquisición de competencia por parte del tejido que responde depende, con frecuencia, de sus interacciones previas con otros tejidos. Por ejemplo, la respuesta de formación del cristalino del ectodermo de la cabeza frente al estímulo proporcionado por la vesícula óptica parece depender de una asociación previa del ectodermo de la cabeza con la placa neural anterior.

La capacidad de respuesta del sistema que reacciona frente a un estímulo inductor no es ilimitada. Al parecer, la mayoría de los tejidos inducibles entran en un estado fisiológico transitorio, pero más o menos definido, durante el cual son capaces de responder a una señal inductora del tejido vecino. Dado que este estado de receptividad está limitado temporalmente, cualquier retraso en el desarrollo de uno o más componentes de un sistema en interacción puede comportar una deficiencia de una interacción inductora. Independientemente del mecanismo de señalización empleado, los sistemas inductores parecen compartir la característica de la proximidad entre los tejidos que interaccionan. Los indicios experimentales han mostrado que las interacciones pueden fracasar si los elementos que participan están separados en

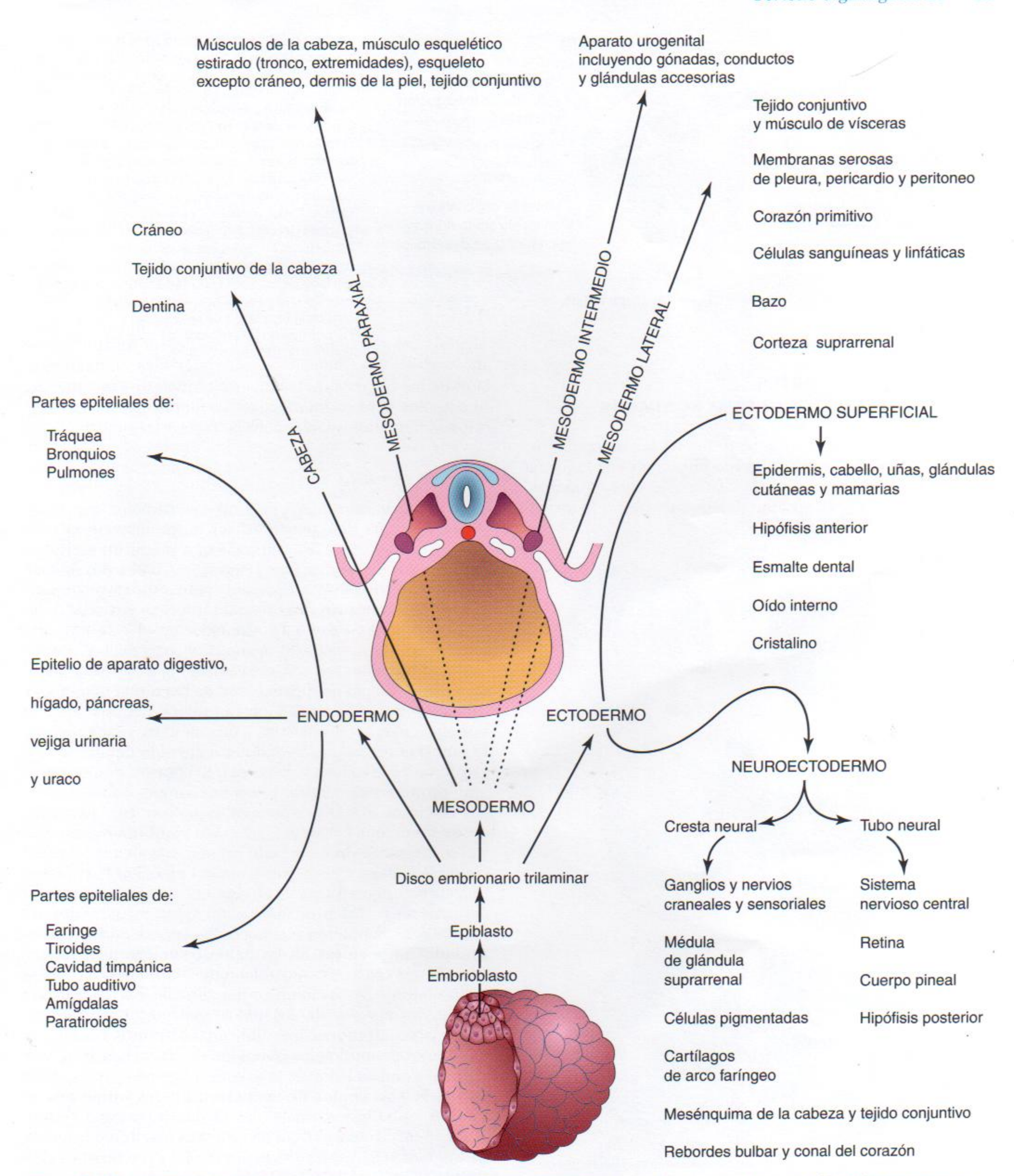


Figura 5 - 5. Esquema que muestra los derivados de las tres capas germinales: ectodermo, endodermo y mesodermo. Las células de estas tres capas contribuyen a la formación de los diferentes tejidos y órganos; por ejemplo, el endodermo forma el revestimiento epitelial del aparato digestivo y el mesodermo, tejido conjuntivo y músculos.

exceso. Por consiguiente, los procesos inductores parecen tener limitaciones de espacio, además de temporales. Cabe esperar que las deficiencias en las interacciones tengan consecuencias drásticas en el desarrollo (p. ej., anomalías congénitas como ausencia del cristalino), puesto que la inducción hística desempeña un papel fundamental para asegurar la formación ordenada de la estructura precisa.

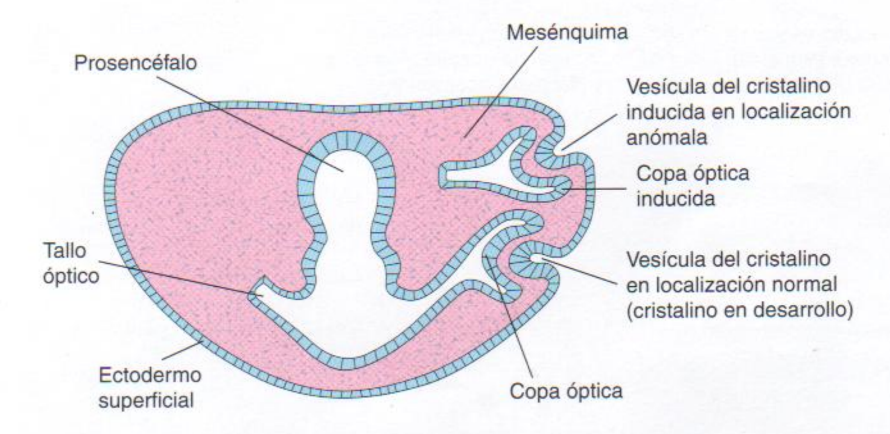


Figura 5 - 6. Esquema de un corte transversal a través de la cabeza de un embrión en la región de los ojos en desarrollo, que muestra la interacción hística de inducción. Obsérvese que en el sitio normal *(abajo a la derecha)* la vesícula óptica, precursora de la copa óptica, actúa en el ectodermo superficial de la cabeza para inducir la formación de la fóvea del cristalino, el primordio de esta estructura. En el lado opuesto se ha cortado el tallo óptico y se ha retirado la vesícula óptica. Como resultado, no se ha desarrollado la placoda del cristalino (primera indicación de esta estructura). En una localización anómala *(arriba a la derecha)* se insertó la vesícula óptica extirpada del lado derecho en la profundidad de la piel. En este sitio actuó en el ectodermo superficial para inducir la formación de la fóvea del cristalino, que ha promovido la formación de una copa óptica (primordio del globo ocular).

Hechos principales de la cuarta a la octava semanas

Las descripciones siguientes resumen los acontecimientos principales del desarrollo y las modificaciones de la forma externa del embrión durante la cuarta a la octava semanas. Los Capítulos 11 a 20 aportan detalles acerca de la formación de los órganos de los diversos aparatos. Los criterios principales para estimar las etapas del desarrollo en embriones humanos aparecen en la Tabla 5-1.

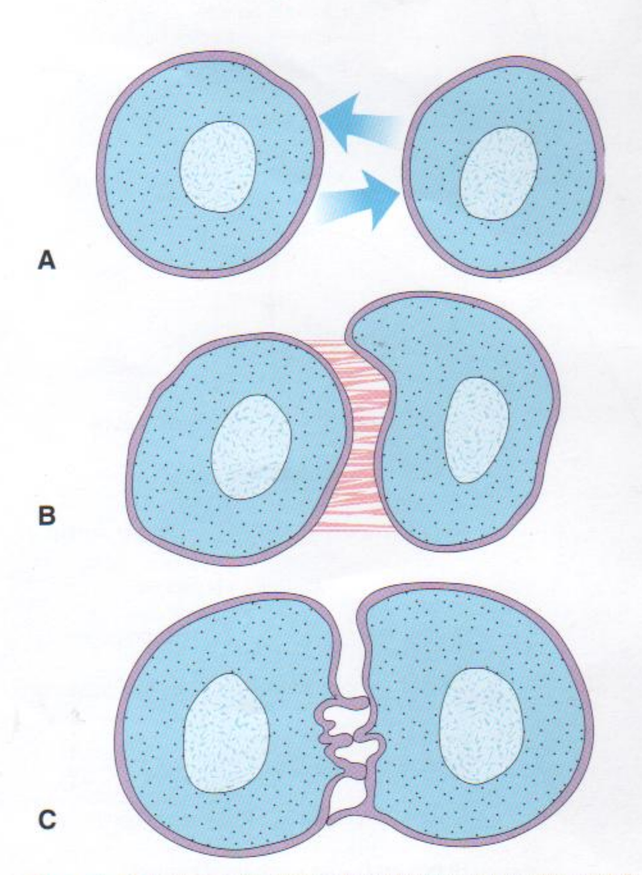


Figura 5 - 7. Esquemas que ilustran tres posibles métodos diferentes de transmisión de sustancias señalizadoras en interacciones celulares de inducción. *A,* Difusión de sustancias señalizadoras. Aparentemente, la señal toma la forma de una molécula difusible que pasa del inductor al tejido que reacciona. *B,* Interacción mediada por matriz. La señal se transmite a través de una matriz extracelular, no difusible, secretada por el inductor, con la cual entra en contacto el tejido reactivo. *C,* Interacción celular mediada por contacto. La señal requiere contacto físico entre los tejidos inductor y de respuesta. (Modificado de Grobstein C: *Adv Cancer Res* 4:187, 1956, y Saxen L: En Tarin D (ed.): *Tissue Interactions in Carcinogenesis.* Londres, Academic Press, 1972.)

Cuarta semana

Durante la cuarta semana se producen cambios importantes de la forma del cuerpo. Al inicio, el embrión es casi recto y cuenta con 4 a 12 somitas que producen elevaciones notables de la superficie (Figura 5-8*A*). El **tubo neural** se forma entre somitas opuestos, pero está ampliamente abierto en los **neuroporos** rostral (anterior) y caudal (posterior) (Figuras 5-8*B* y 5-9). Alrededor del día 24 son visibles los arcos faríngeos. El primero (arco mandibular) y el segundo (hioideo) son obvios (véanse Figuras 5-8*C* y 5-10). La parte principal del primer arco da lugar a la mandíbula (maxilar inferior) y una extensión rostral del arco, la prominencia maxilar, contribuye a formar el maxilar superior. El embrión está ahora ligeramente curvado debido al plegamiento de la cabeza y de la cola. El corazón produce una gran prominencia ventral y bombea sangre.

Hacia el día 26 se pueden visualizar tres pares de **arcos faríngeos** (Figuras 5-8*D* y 5-11) y el neuroporo rostral se cierra. El **prosencéfalo** origina una elevación notable de la cabeza y el plegamiento del embrión le confiere una curvatura en forma de C. Aparece una *proyección caudal curvada* (estructura tipo cola). Aproximadamente los días 26 ó 27 se pueden reconocer las **yemas de las extremidades superiores** en forma de pequeñas tumefacciones de las paredes ventrolaterales del cuerpo (véase Figura 5-8*D* y *E*). También se pueden observar las **fóveas óticas,** primordios de los oídos internos. Los engrosamientos ectodérmicos que indican los futuros cristalinos de los ojos denominados **placodas de los cristalinos** son visibles a ambos lados de la cabeza. El cuarto par de arcos faríngeos y las **yemas de las extremidades inferiores** se pueden visualizar a finales de la cuarta semana (véase Figura 5-8*E*). Hacia el final de esta semana, una *proyección caudal alargada tipo cola* constituye una característica distintiva (Figuras 5-11 y 5-12). Se han establecido los rudimentos de muchos de los sistemas de órganos, especialmente el *aparato cardiovascular* (Figura 5-14). Al concluir esta semana, el neuroporo caudal se suele cerrar.

Quinta semana

Los cambios de la forma del cuerpo son mínimos en el transcurso de la quinta semana en comparación con los

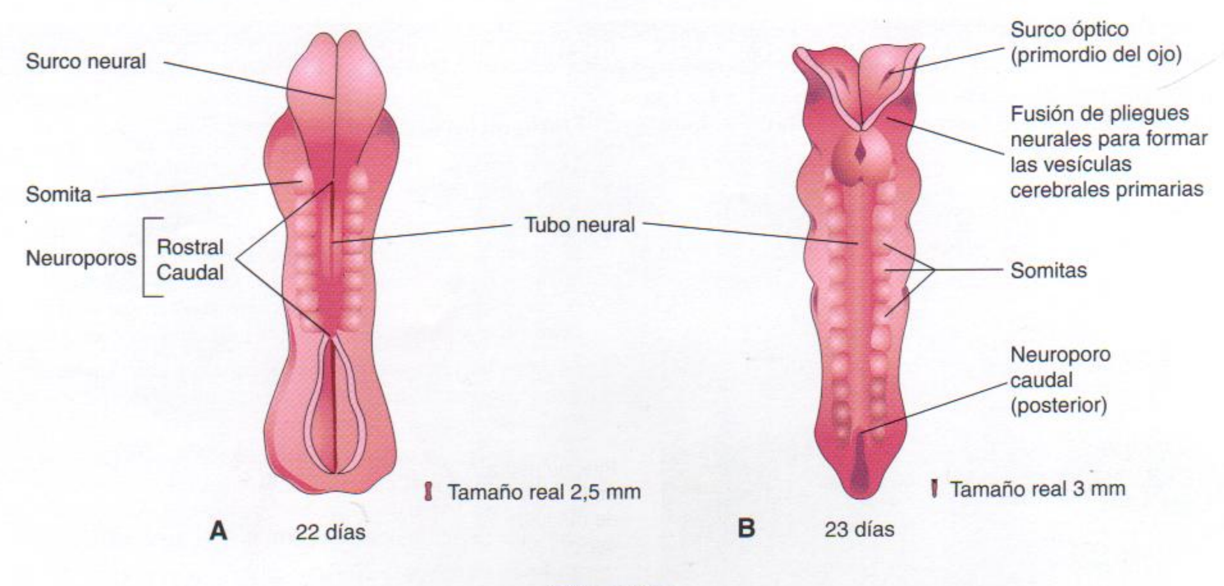
Tabla 5 - 1. Criterios para estimar las etapas del desarrollo en embriones humanos

Edad (días)	Figura de referencia	Estadio de Carnegie	N.° de somitas	Longitud (mm)*	Principales características externas†
20-21	5-1A_1	9	1-3	1,5-3	*Disco embrionario plano. Surco neural profundo y pliegues neurales prominentes. Presencia de uno a tres pares de somitas.* Pliegue de la cabeza es obvio.
22-23	5-8*A* 5-9*A,B*	10	4-12	2-3,5	*El embrión recto o curvado ligeramente.* El tubo neural forma o formó somitas opuestos, pero está abierto de forma amplia en los neuroporos rostral y caudal. Primero y segundo par de arcos branquiales visibles.
24-25	5-8*C* 5-10	11	13-20	2,5-4,5	*Embrión curvado por pliegues de cabeza y cola.* Cierre del neuroporo rostral. Presencia de placodas ópticas. Vesículas ópticas formadas.
26-27	5-8*D* 5-11	12	21-29	3-5	*Aparecen las yemas de las extremidades superiores.* Neuroporo rostral cerrado. Neuroporo caudal en cierre. Se ven tres pares de arcos branquiales. Prominencia cardíaca definida. Presencia de fóveas ópticas.
28-30	5-8*E* 5-12	13	30-35	4-6	*Embrión en forma de C.* Neuroporo caudal cerrado. Yemas de la extremidad superior tipo aletas. Se observan cuatro pares de arcos branquiales. Aparecen yemas en las extremidades inferiores. Se encuentran *vesículas ópticas.* Placodas de cristalinos definidas. Presencia de *prominencia caudal tipo cola.*
31-32	5-16	14	‡	5-7	*Miembros superiores en forma de remo.* Fóveas de cristalinos y nasales visibles. Copas ópticas presentes.
33-36		15		7-9	*Placas de la mano formadas; rayos digitales visibles.* Vesículas de cristalinos presentes. Fóveas nasales prominentes. *Extremidades inferiores con forma de remo.* Se observan senos cervicales.
37-40		16		8-11	*Placas podálicas formadas.* Pigmento visible en retina. Montecillos auriculares en desarrollo.
41-43	5-17	17		11-14	*Rayos digitales visibles claramente en las placas de las manos.* Montecillos auriculares esbozan pabellón auricular del futuro oído externo. Tronco comienza a enderezarse. Vesículas cerebrales prominentes.
44-46		18		13-17	*Rayos digitales claramente visibles en las placas podálicas.* Región del codo visible. Formación de párpados. Surcos entre rayos digitales en las manos. Pezones visibles.
47-48	5-18	19		16-18	*Extremidades se extienden ventralmente.* El tronco se alarga y se endereza. Herniación prominente del intestino medio.
49-51	5-18*C*	20		18-22	*Miembros superiores más largos y doblados en los codos. Dedos definidos pero con membrana.* Se ven surcos entre los rayos digitales en los pies. Aparece plexo vascular del cuero cabelludo.
52-53	5-19	21		22-24	*Manos y pies se aproximan entre sí. Dedos de las manos están libres y son más largos. Los dedos de los pies son definidos pero con membranas.*
54-55		22		23-28	*Dedos de pies libres y más largos.* Párpados y pabellones auriculares de oídos externos más desarrollados.
56	5-20 5-21	23		27-31	*Cabeza más redonda y con características humanas.* Genitales externos aún con aspecto indiferenciado. Todavía existe un abultamiento preciso en el cordón umbilical por herniación del intestino. *Prominencia caudal («cola») ha desaparecido.*

*Las longitudes del embrión indican límites habituales. En los estadios 9 y 10, determinaciones de la longitud mayor (LM); en los estadios siguientes, se indican las de vértex a cóccix (V-C) (Figura 5-23).

†Basado en Nishimura y cols. (1974), O'Rahilly y Müller (1987) y Shiota (1991).

‡En este estadio y en los posteriores, resulta complicado determinar el número de somitas, por lo que no constituye un criterio útil.



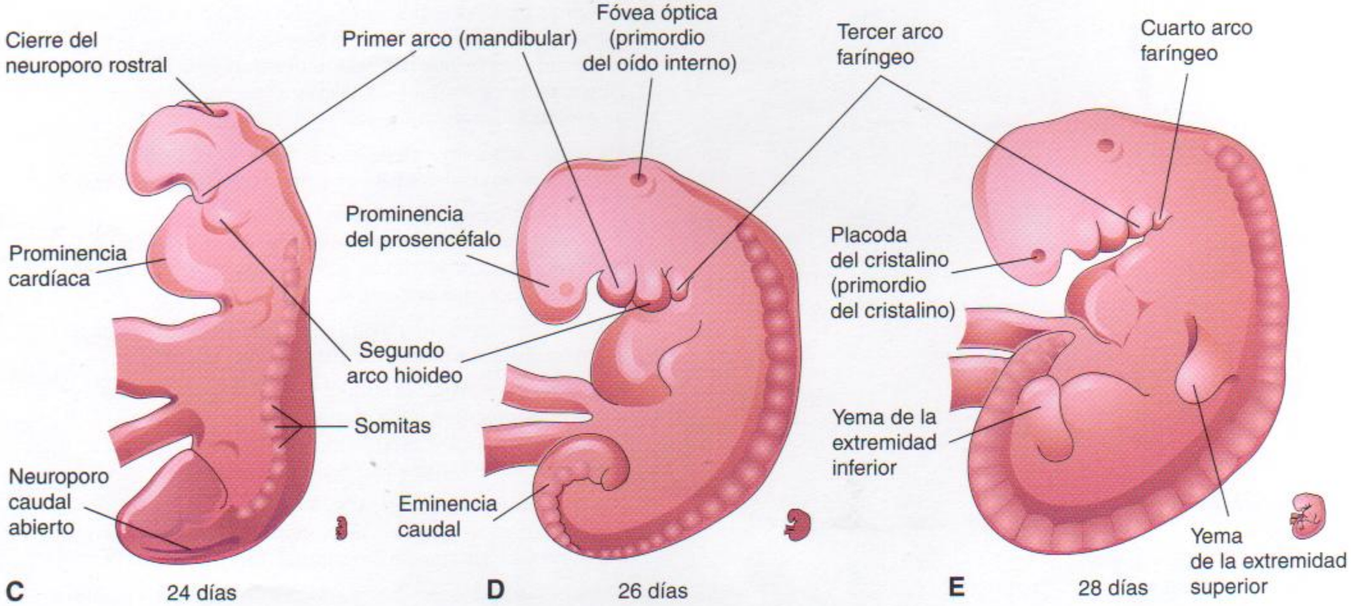


Figura 5 - 8. *A* y *B*, Dibujos de vistas dorsales de embriones a comienzos de la cuarta semana que muestran 8 y 12 somitas, respectivamente. *C, D* y *E*, Aspecto lateral de embriones mayores que muestran 16, 27 y 33 somitas, respectivamente. Normalmente, el neuroporo rostral se cierra entre los días 25 y 26, y el neuroporo caudal se suele cerrar a finales de la cuarta semana.

que ocurren a lo largo de la cuarta, pero el crecimiento de la cabeza supera al de otras regiones (Figuras 5-15 y 5-16). El crecimiento de la cabeza se debe al rápido desarrollo del encéfalo y las prominencias faciales. La cara entra pronto en contacto con la prominencia cardíaca. El segundo arco faríngeo de crecimiento rápido sobrepasa a los arcos tercero y cuarto, formando una depresión ectodérmica lateral en cada lado, el **seno cervical.** Las yemas de las extremidades superiores tienen forma de paleta y las de los inferiores son semejantes a aletas. Los rebordes mesonéfricos indican el lugar de los riñones mesonéfricos, órganos provisionales en el humano.

Sexta semana

Las extremidades superiores comienzan a mostrar una diferenciación regional en los codos y se desarrollan **placas de las manos** de gran tamaño (Figura 5-17). Los primordios de los dedos, denominados **rayos digitales,** comienzan a desarrollarse en dichas placas, indicando la formación de los dedos. Se ha publicado que los embriones en su sexta semana muestran movimientos espontáneos, como la torsión del tronco y extremidades. El desarrollo de las extremidades inferiores se produce algo más tarde que el de las superiores. Aparecen varias tumefacciones pequeñas **(montículos auriculares)** alrededor del surco o hendidura faríngea entre los dos primeros arcos faríngeos. Este surco se convierte en el **meato acústico externo** (conducto auditivo externo) y los montículos auriculares situados a su alrededor se fusionan y forman la aurícula, la parte en forma de concha del oído externo. El ojo es ahora evidente, principalmente debido a la formación del pigmento de la retina. El tamaño relativo de la cabeza es mucho mayor que el del tronco y se inclina

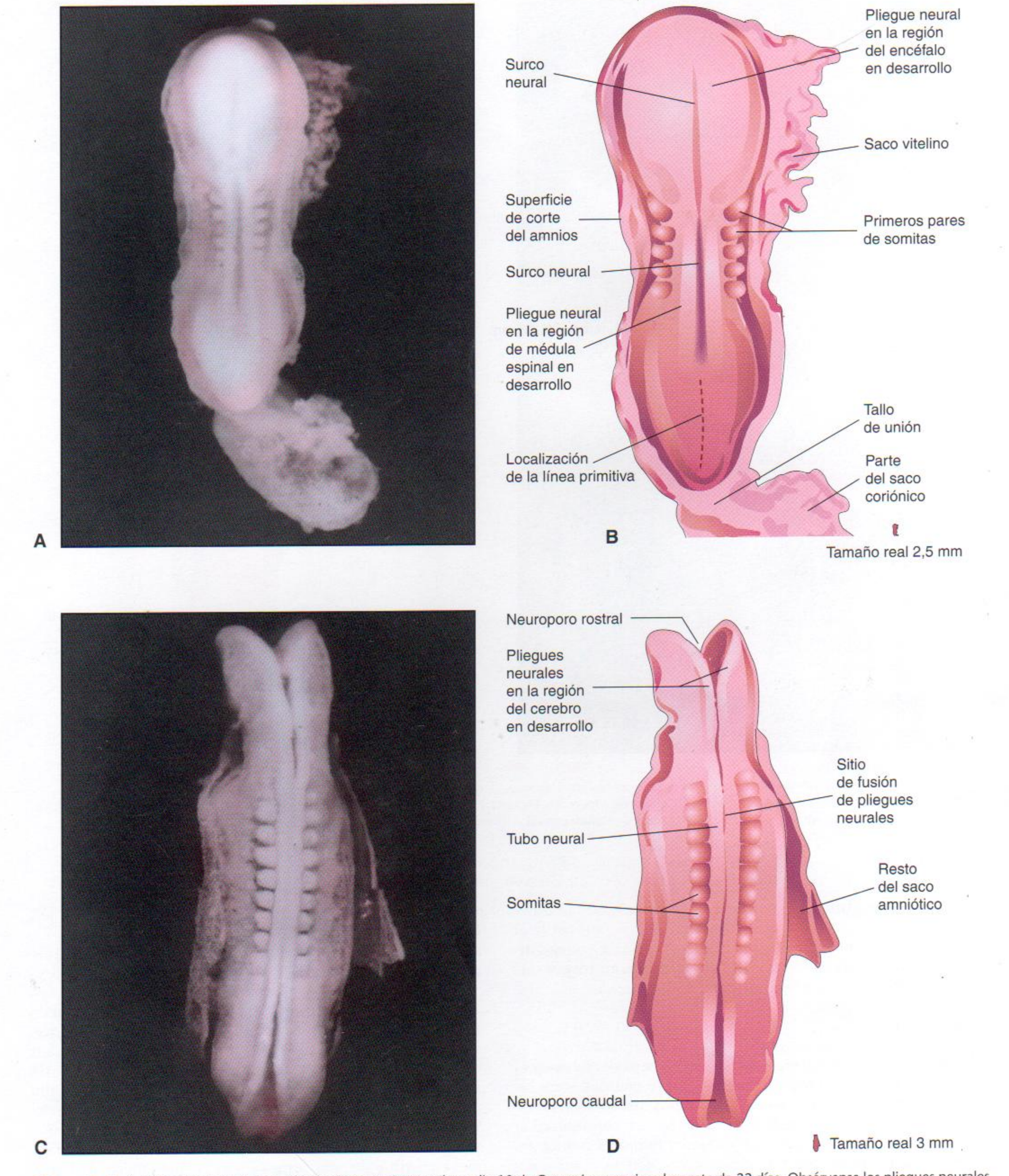


Figura 5 - 9. *A,* Vista dorsal de un embrión de cinco somitas en el estadio 10 de Carnegie, aproximadamente de 22 días. Obsérvense los pliegues neurales y el surco neural profundo. Se han engrosado los pliegues neurales en la región craneal para formar el primordio del encéfalo. *B,* Dibujo que muestra las estructuras del embrión que se aparecen en *A.* Se ha quitado la mayor parte de los sacos amniótico y coriónico para mostrar al embrión. *C,* Vista dorsal de un embrión de ocho somitas en el estadio 10 de Carnegie. El tubo neural está en comunicación abierta con la cavidad amniótica en los extremos craneal y caudal a través de los neuroporos rostral y caudal, respectivamente. *D,* Diagrama que indica las estructuras que se muestran en *C.* Los pliegues neurales opuestos a los somitas se han fusionado para formar el tubo neural (primordio de la médula espinal en esta región) (*A* y *C* tomados de Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embryology,* 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2000.)

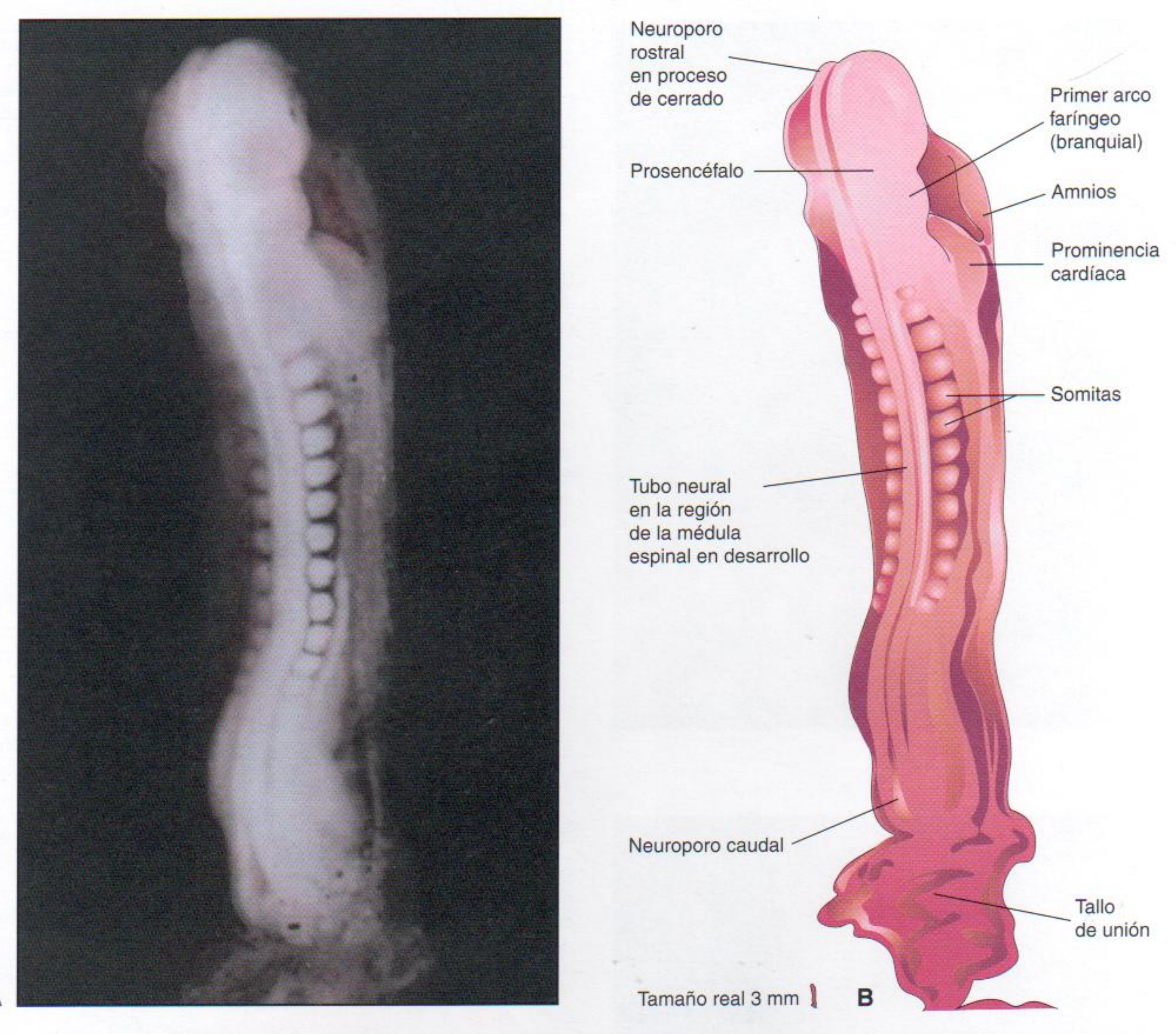


Figura 5-10. *A,* Vista dorsal de un embrión de 13 somitas en el estadio 11 de Carnegie, de unos 24 días. El neuroporo rostral se está cerrando, pero el neuroporo caudal está muy abierto. (Tomado de Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embryology,* 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2000.) *B,* Dibujo que indica las estructuras que aparecen en *A.* El embrión está ligeramente curvado debido al plegamiento de los extremos craneal y caudal.

sobre la **prominencia cardíaca.** Esta posición de la cabeza es consecuencia del acodamiento de la región cervical (cuello). El tronco y el cuello han empezado a enderezarse. Se ha referido que los embriones muestran respuestas reflejas al tacto durante la sexta semana.

Séptima semana

Las extremidades sufren modificaciones considerables en el transcurso de la séptima semana. Aparecen surcos entre los rayos digitales de las placas de las manos que indican claramente los dedos futuros (Figura 5-18). La comunicación entre el intestino primitivo y el saco vitelino se reduce en esta etapa a un conducto relativamente delgado, el *tallo vitelino.* El intestino se introduce en el celoma extraembrionario en la parte proximal del cordón umbilical. Esta **herniación umbilical** constituye un fenómeno normal en el embrión y se debe al reducido tamaño de la cavidad abdominal en esta fase para acomodar el intestino en crecimiento rápido. A finales de la séptima semana se ha iniciado la osificación de los huesos de las extremidades superiores.

Octava semana

Al comenzar esta semana final del período embrionario, los dedos de la mano se encuentran separados, aunque notablemente membranosos (Figura 5-19). Se pueden observar claramente surcos entre los rayos digitales de los pies en forma de abanico. La proyección caudal tipo cola todavía está presente, pero es gruesa y corta. El **plexo vascular del cuero cabelludo** ha aparecido y forma una banda característica alrededor de la cabeza. Hacia el final de esta semana son visibles todas las regiones de las extremidades, los dedos se han alargado y están completamente separados (Figura 5-20). En esta fase se producen por primera vez movimientos intencionados de las extremidades. La osificación comienza en las extremidades inferiores a lo largo de la octava semana

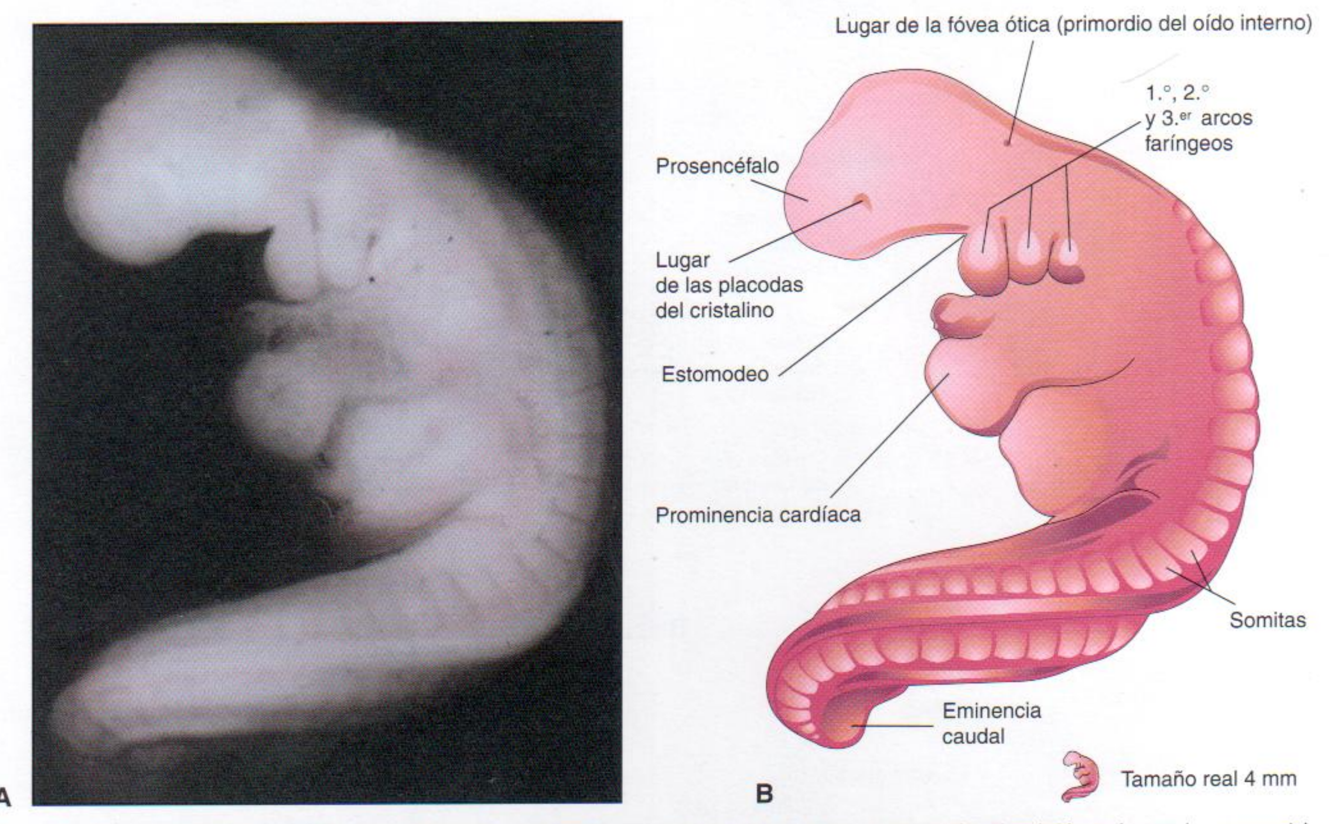


Figura 5 - 11. *A,* Vista lateral de un embrión de 27 somitas en el estadio 12 de Carnegie, alrededor de los 26 días. El embrión está curvado, en especial su prominencia caudal tipo cola. Obsérvese la placoda del cristalino (primordio del cristalino del ojo) y la fóvea ótica que indica el desarrollo inicial del oído interno. (Tomado de Nishimura H, Semba R, Tanimura T, Tanaka O: *Prenatal Development of the Human with Special Reference to Craniofacial Structures: An Atlas.* Washington, DC, National Institutes of Health, 1977.) *B,* Dibujo que indica las estructuras que aparecen en *A.* El neuroporo rostral está cerrado y existen tres pares de arcos faríngeos.

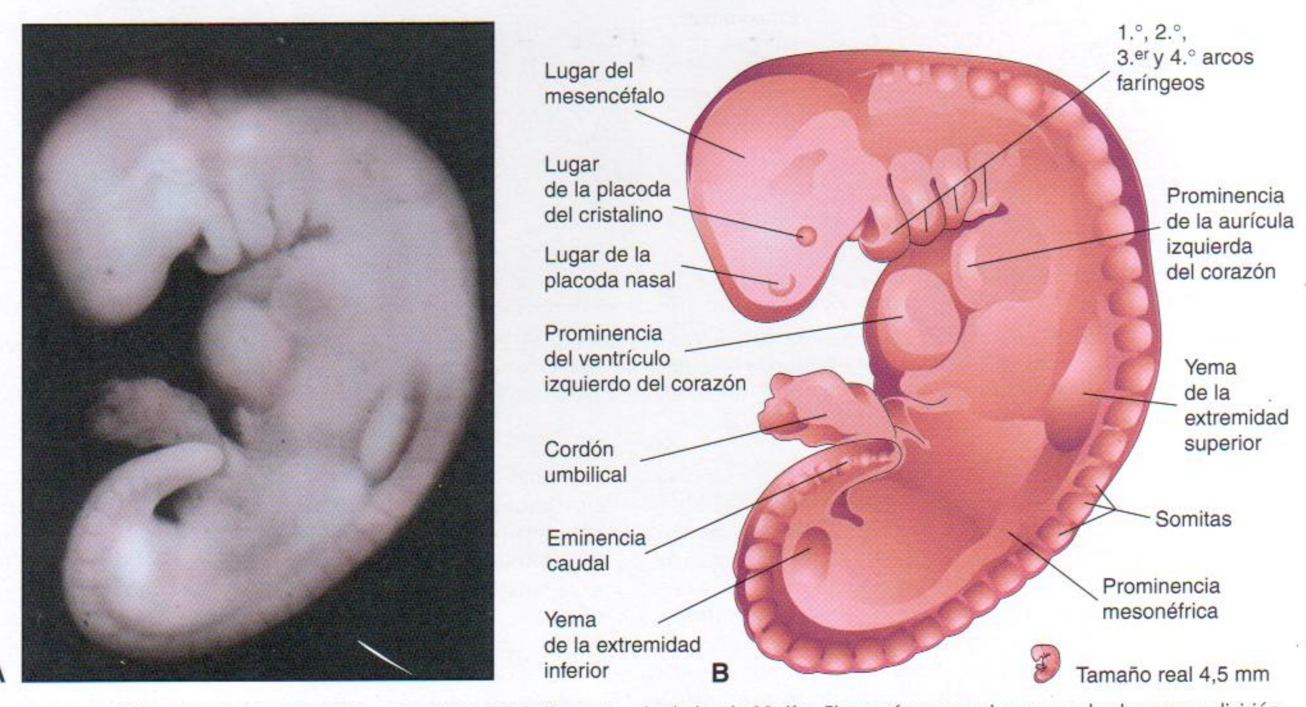


Figura 5 - 12. *A,* Vista lateral de un embrión en el estadio 13 de Carnegie, alrededor de 28 días. El corazón es grande y se puede observar su división en una aurícula y un ventrículo primordiales. Los neuroporos rostral y caudal están cerrados. (Tomado de Nishimura H, Semba R, Tanimura T, Tanaka O: *Prenatal Development of the Human with Special Reference to Craniofacial Structures: An Atlas.* Washington, DC, National Institutes of Health, 1977.) *B,* Dibujo que indica las estructuras que se muestran en *A.* El embrión tiene una curvatura característica en forma de C, cuatro arcos faríngeos y yemas de las extremidades superiores e inferiores.

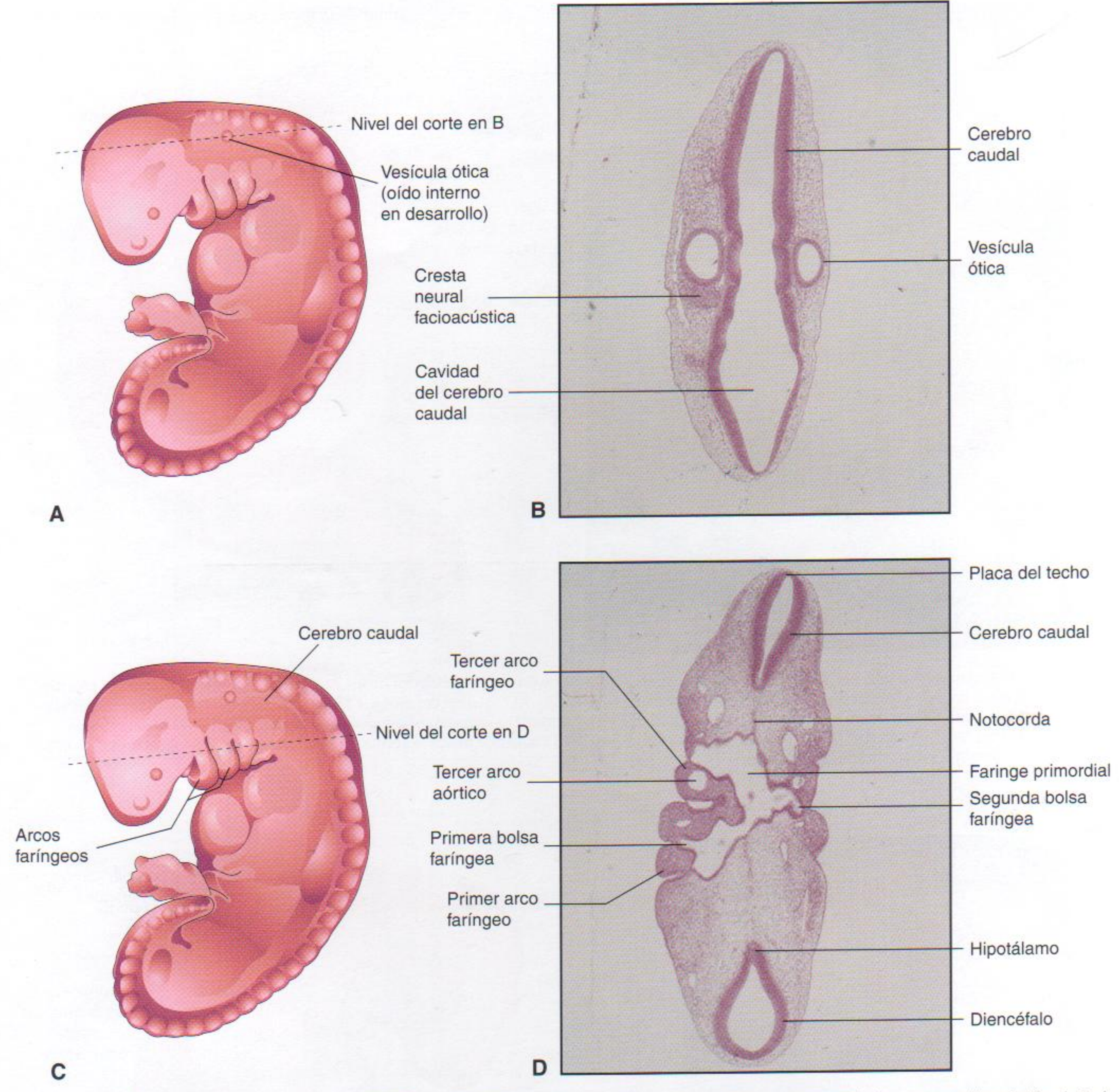


Figura 5-13. *A*, Dibujo de un embrión en el estadio 13 de Carnegie, alrededor de los 28 días. *B*, Fotomicrografía de un corte del embrión al nivel que se indica en *A*. Obsérvense el cerebro caudal y la vesícula ótica (primordio del oído interno). *C*, Dibujo del mismo embrión en el que se recoge el nivel del corte en D. Obsérvense la faringe primordial y los arcos faríngeos. (*B* y *D* tomados de Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embryology*. 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2000.)

y se reconoce primero en el fémur. A finales de esta semana desaparece todo vestigio de la cola. El *plexo vascular del cuero cabelludo* forma ahora una banda en la proximidad del vértice de la cabeza. Las manos y los pies se acercan entre sí ventralmente. Hacia el final de esta semana, el embrión cuenta con características humanas definidas (Figura 5-21); no obstante, la cabeza tiene aún un tamaño desproporcionadamente grande y constituye aproximadamente la mitad del embrión. La región del cuello se ha establecido y son más obvios los párpados, que se están cerrando y a finales de semana comienzan a unirse por fusión epitelial. El intestino continúa todavía en la porción proximal del cordón umbilical. Los pabellones auriculares empiezan a adquirir su forma final. Aunque existen diferencias sexuales en el aspecto de los genitales externos, todavía no son suficientemente claras como para permitir efectuar una identificación sexual precisa (véase Capítulo 13).

Estimación de la edad gestacional

Por convención, los obstetras fijan la fecha del embarazo en semanas menstruales que comienzan el primer día del último

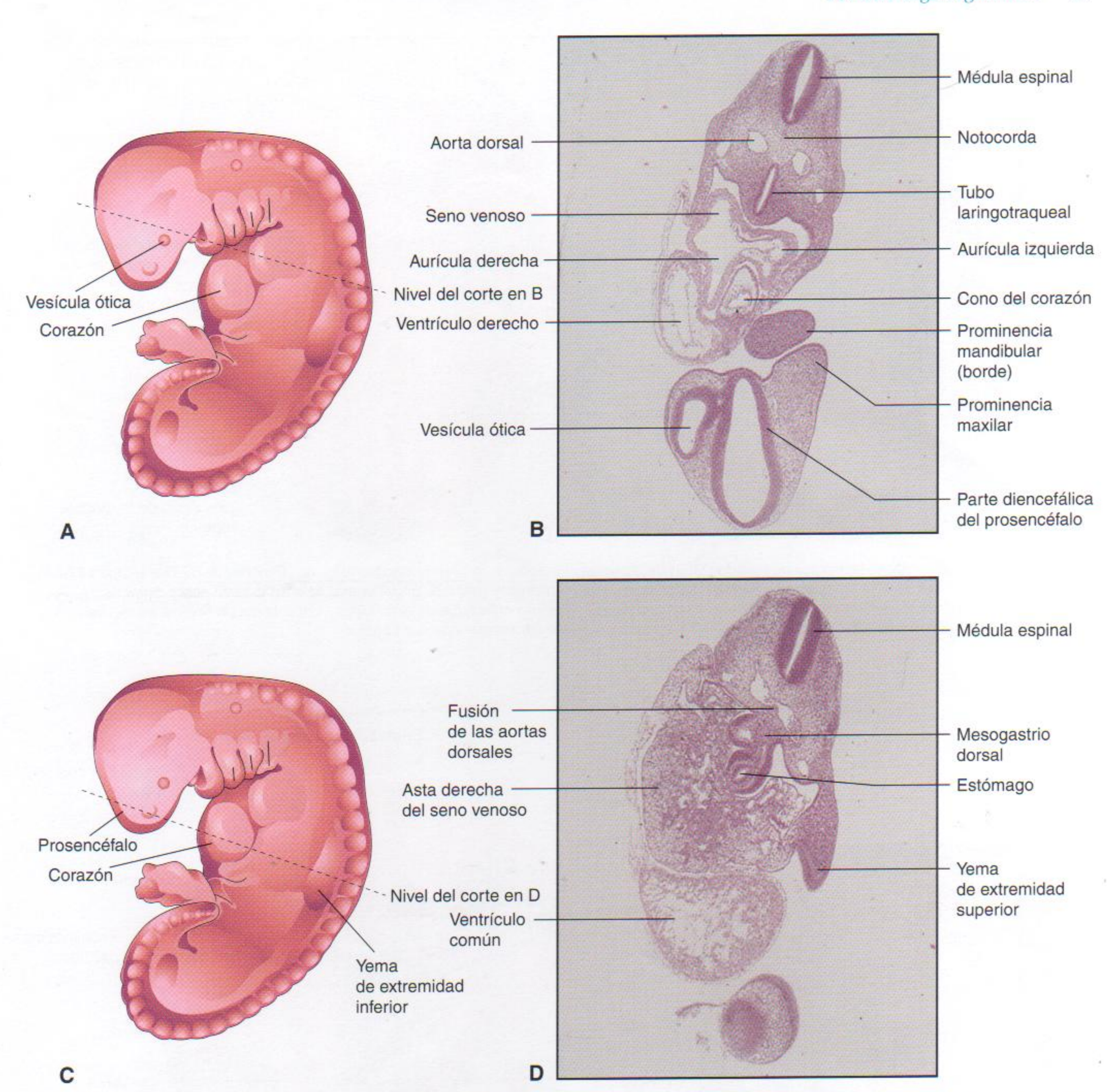


Figura 5 - 14. *A,* Dibujo de un embrión en el estadio 13 de Carnegie, de unos 28 días. *B,* Fotomicrografía de un corte del embrión al nivel que se muestra en *A.* Obsérvense las partes del corazón primitivo. *C,* Dibujo del mismo embrión que se muestra a nivel del corte en *D.* Obsérvense el corazón y el primordio del estómago. (*B* y *D* tomados de Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embryology,* 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2000.)

período menstrual normal (FUR). Ésta es la *edad gestacional.* La **edad embrionaria** se inicia con la fecundación o concepción, unas dos semanas después de la FUR. Se utiliza el término *edad concepcional* cuando se conoce la fecha real de concepción en pacientes que se han sometido a fecundación IV o inseminación artificial (véase Capítulo 2). Habitualmente se emplean dos puntos de referencia para estimar la edad:

- comienzo del último período menstrual normal o fecha de la última regla (FUR)
- fecha probable de fecundación

Para los obstetras es importante conocer la edad embrionaria debido a que afecta al cuidado clínico, especialmente cuando son precisos procedimientos invasivos como la biopsia de vellosidades coriónicas o la amniocentesis (véase Capítulo 6). En algunas mujeres, resulta poco seguro estimar la edad gestacional únicamente a partir de los antecedentes menstruales. La probabilidad de error al determinar la FUR es más alta en aquellas que quedan embarazadas tras interrumpir los anticonceptivos orales, ya que el intervalo entre la supresión y el inicio de la ovulación es muy variable. Además, la hemorragia uterina ligera («manchado»), que sucede en ocasiones durante la implantación del blastocisto, se puede considerar incorrectamente como una menstruación leve. Otros factores que contribuyen pueden ser la *oligomenorrea* (mens-

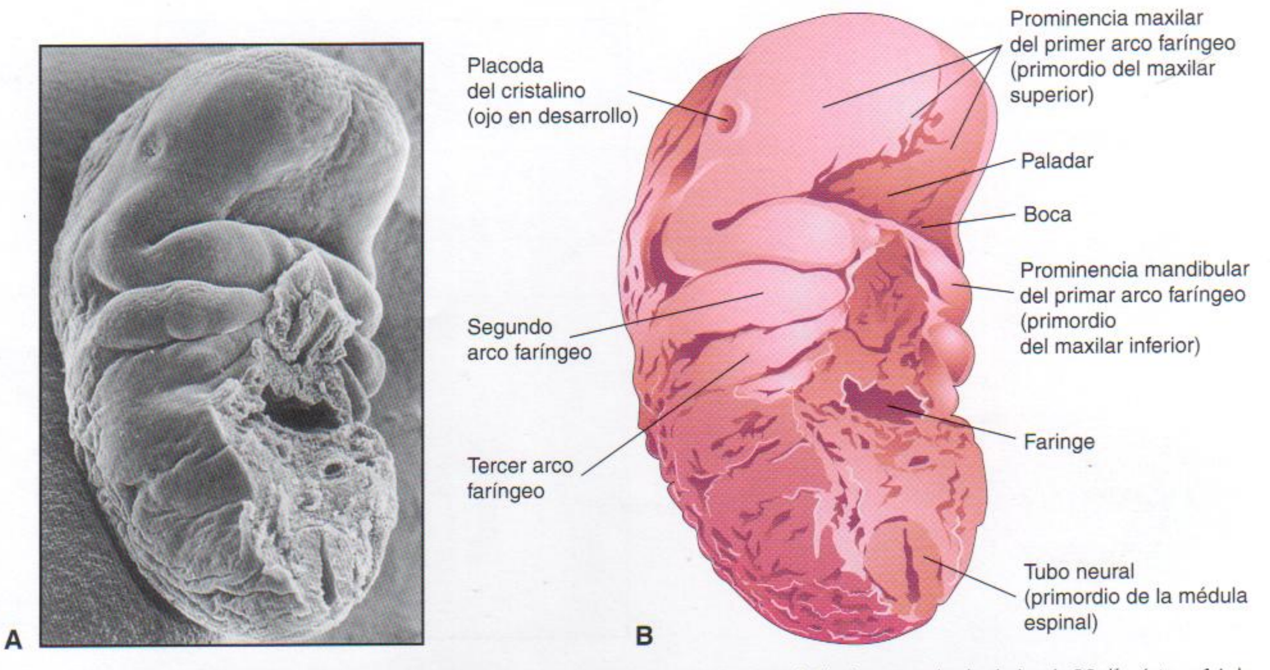


Figura 5 - 15. *A,* Micrografía electrónica de barrido (MEB) de la región craneofacial de un embrión humano de alrededor de 32 días (etapa 14 de Carnegie, 6,8 mm). Existen tres pares de arcos faríngeos. Las prominencias maxilar y mandibular del primer arco están claramente delineadas. Obsérvese la boca localizada entre las prominencias maxilares y las prominencias mandibulares fusionadas. (Cortesía del profesor K. Hinrichsen, Ruhr-Universität, Bochum, Alemania.) *B,* Dibujo de la MEB que indica las estructuras que aparecen en *A.*

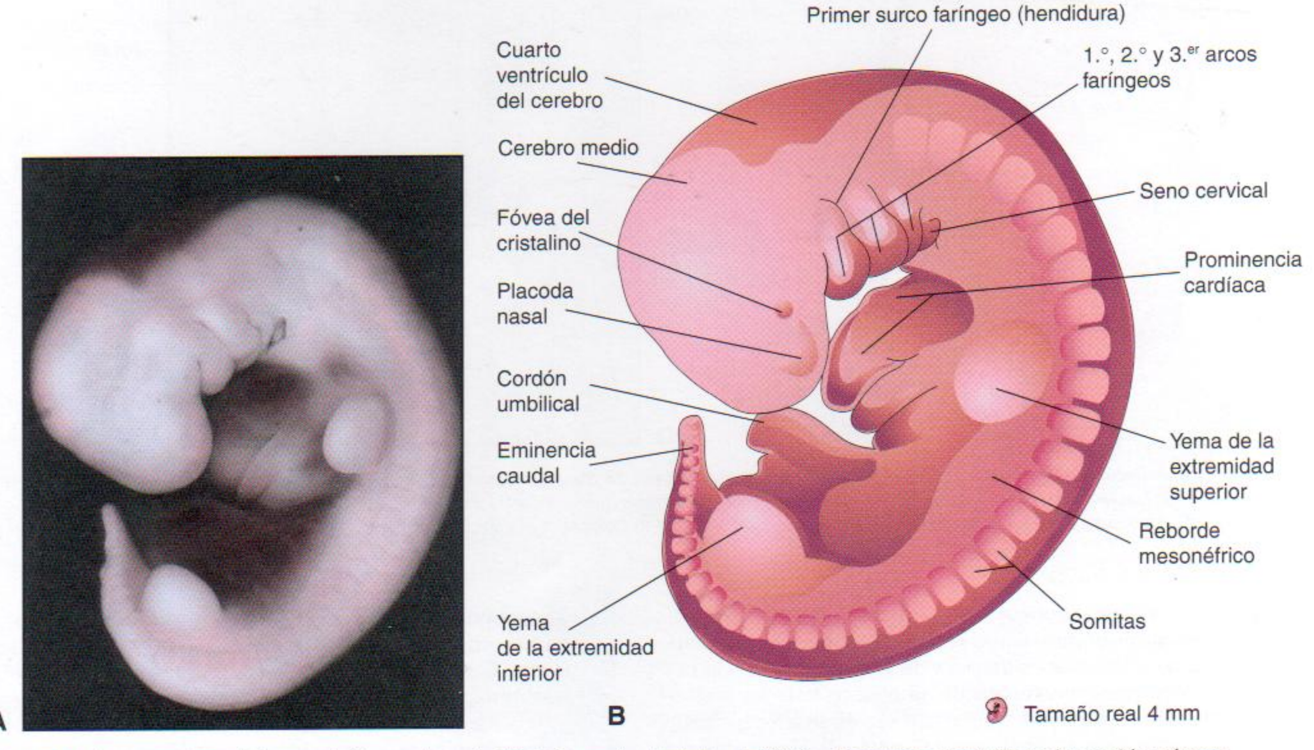


Figura 5 - 16. *A,* Vista lateral de un embrión en el estadio 14 de Carnegie, alrededor de 32 días. El segundo arco faríngeo ha crecido más que el tercero y forma una depresión denominada seno cervical. El reborde mesonéfrico indica la localización del riñón mesonéfrico, un riñón provisional (véase Capítulo 13). (Tomado de Nishimura H, Semba R, Tanimura T, Tanaka O: *Prenatal Development of the Human with Special Reference to Craniofacial Structures: An Atlas.* Washington, DC, National Institutes of Health, 1977.) *B,* Dibujo que indica estructuras que se muestran en *A.* Las yemas de las extremidades superiores tienen forma de paleta y las de los inferiores asemejan aletas.

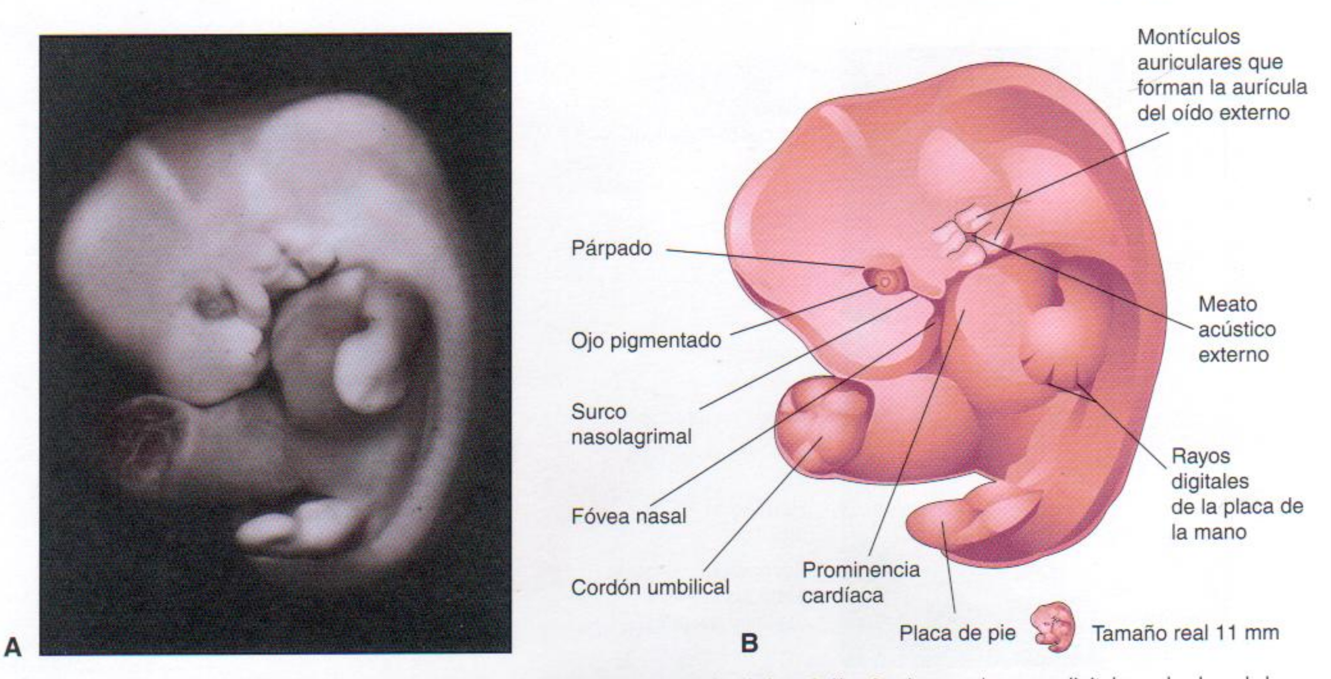


Figura 5 - 17. A, Vista lateral de un embrión en el estadio 17 de Carnegie, alrededor de los 42 días. Se observan los rayos digitales en la placa de la mano grande, que indican el lugar futuro de los dedos. (Tomado de Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embryology,* 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2000.) *B,* Dibujo que indica las estructuras que aparecen en *A.* Ahora son obvios el ojo, montículos auriculares y meato acústico externo.

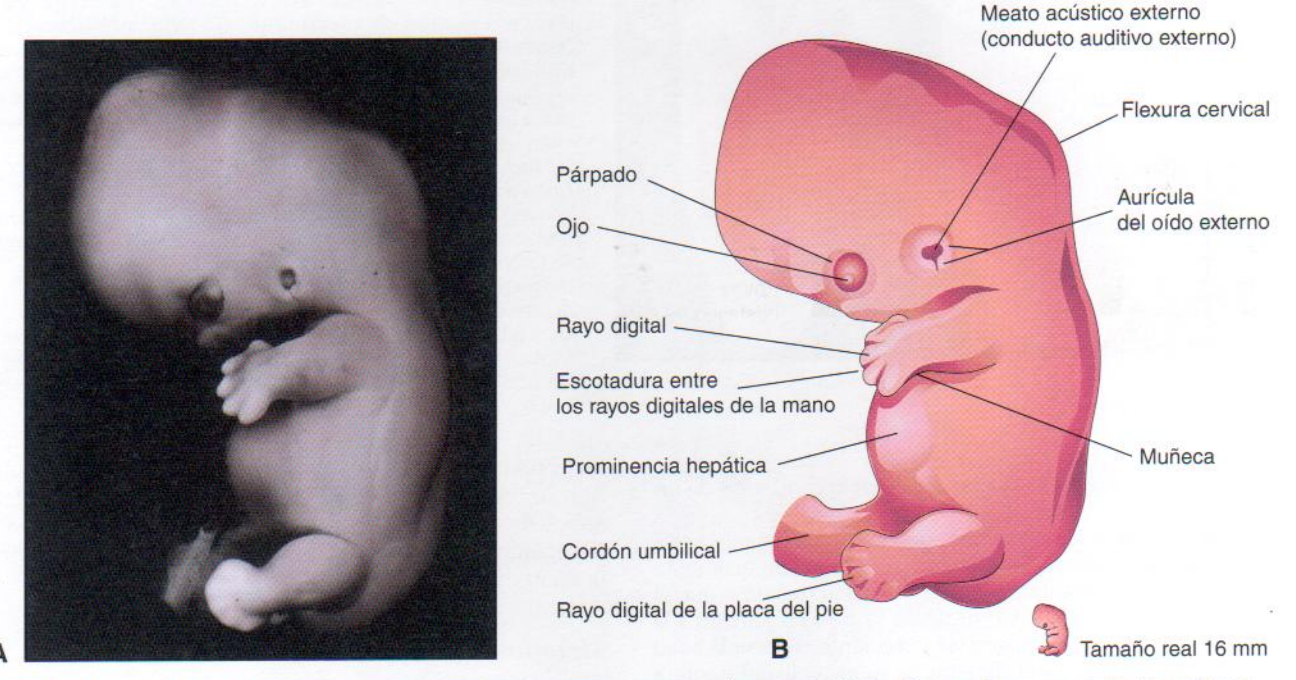
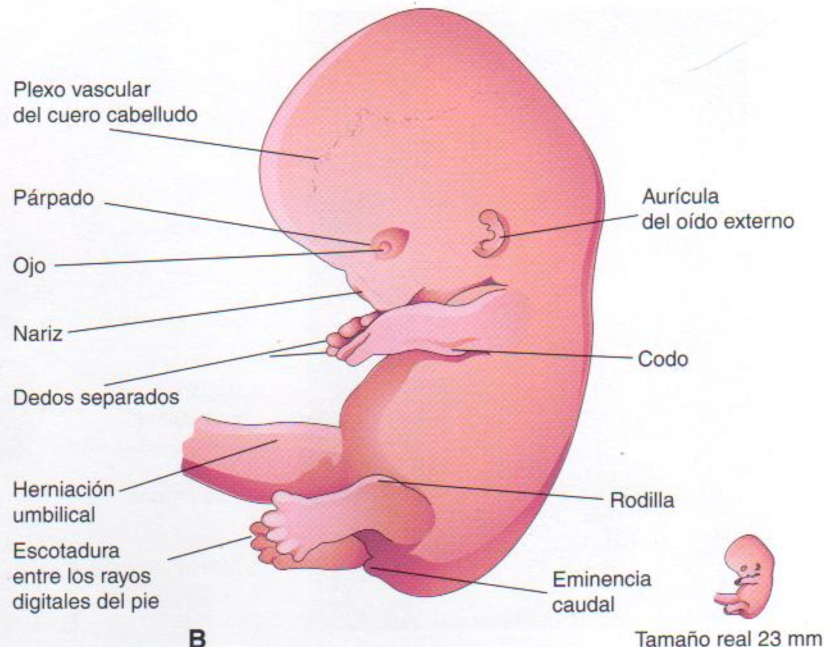


Figura 5 - 18. A, Vista lateral de un embrión en el estadio 19 de Carnegie, aproximadamente de 48 días. Se aprecian ya con claridad la oreja y el meato acústico externo. Obsérvese la posición relativamente baja del oído en esta fase. Se ven los rayos digitales en la placa del pie. La prominencia del abdomen es consecuencia principalmente del gran tamaño del hígado. (Tomado de Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embryology,* 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2000.) *B,* Dibujo que muestra estructuras recogidas en *A.* Obsérvense la mano de gran tamaño y las escotaduras entre los rayos digitales, que indican con claridad los dedos en desarrollo.

truación escasa), embarazo en el período posparto (es decir, varias semanas después del nacimiento) y la utilización de dispositivos intrauterinos (DIU). A pesar de las posibles fuentes de error, los médicos suelen emplear la FUR para estimar la edad del embrión y suele representar un criterio fiable en la mayoría de los casos.

La *valoración ecográfica del tamaño de la cavidad coriónica (gestacional)* y su contenido embrionario (Figura 5-22) permite a los médicos obtener una estimación precisa de la fecha de concepción. El cigoto no se forma hasta unas dos semanas después de la FUR; por consiguiente, se deben deducir 14 ± 2 días de la edad gestacional para





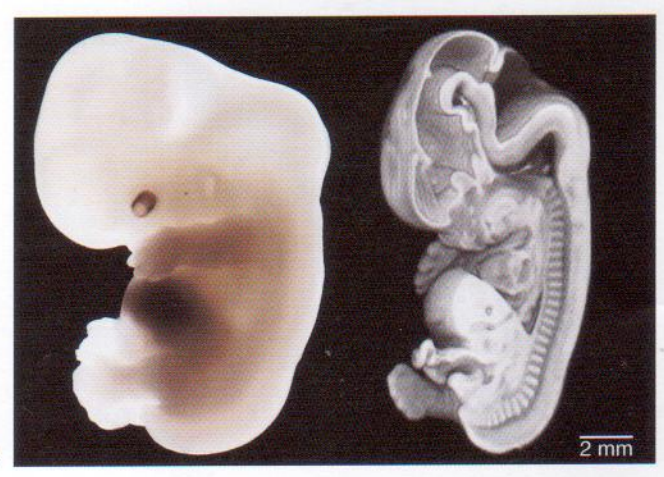


Figura 5 - 19. *A,* Vista lateral de un embrión en el estadio 21 de Carnegie, aproximadamente 52 días. Obsérvese que los pies tienen forma de abanico. El plexo vascular del cuero cabelludo forma ahora una banda característica en la cabeza. La nariz es regordeta y el ojo está pigmentado intensamente. (Tomado de Nishimura H, Semba R, Tanimura T, Tanaka O: *Prenatal Development of the Human with Special Reference to Craniofacial Structures: An Atlas.* Washington, DC, National Institutes of Health, 1977.) *B,* Dibujo que indica las estructuras que se muestran en *A.* Los dedos de las manos están separados y los dedos de los pies comienzan a separarse. (Tomado de Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embryology,* 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2000.) *C,* Embrión humano en el estadio 20 de Carnegie, unos 50 días después de la ovulación, imagen de microscopia óptica *(izquierda)* y microscopia de resonancia magnética (MRM) *(derecha).* Los datos tridimensionales de MRM se han editado con el fin de revelar detalles anatómicos de un plano medio sagital. (Cortesía del Dr. Bradley R. Smith, Center for In Vivo Microscopy, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, EE.UU.)

calcular con precisión la edad real o de fecundación de un embrión.

El día que ocurre la fecundación constituye la referencia más precisa para estimar la edad; se calcula habitualmente a partir del tiempo estimado de ovulación debido a que el ovocito es fecundado dentro de las 12 horas siguientes a la ovulación. Dado que puede ser importante conocer la edad real del embrión (para determinar su sensibilidad frente a agentes teratógenos, véase Capítulo 8), todas las afirmaciones sobre la edad deberían indicar el punto de referencia utilizado, es decir, días después de la FUR o tras el momento estimado de fecundación.

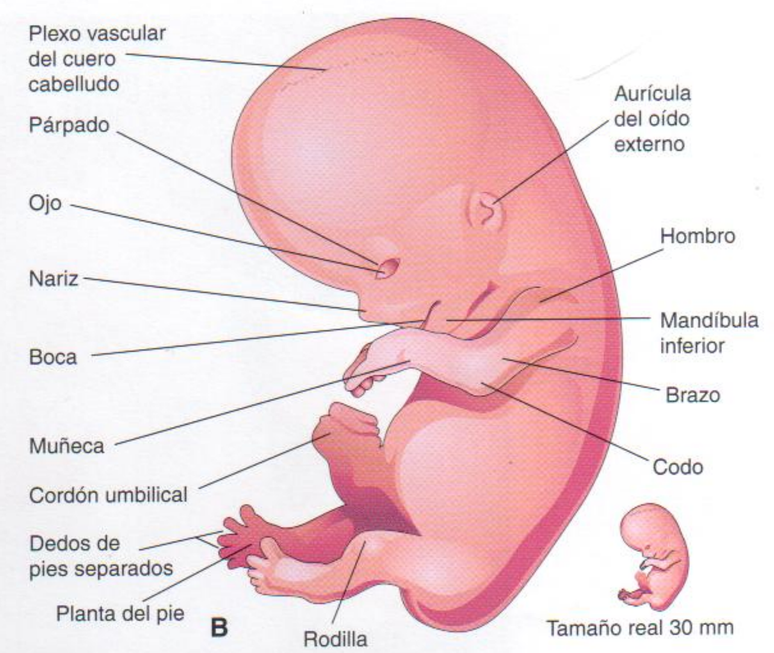
Estimación de la edad del embrión

La edad de los embriones recuperados tras un aborto espontáneo, por ejemplo, se determina a partir de sus características externas y de mediciones de su longitud (Figura 5-23, Tabla 5-1). El tamaño por sí solo puede constituir un criterio poco fiable, ya que algunos embriones tienen un ritmo de crecimiento progresivamente más lento antes de su muerte. El aspecto de las extremidades en desarrollo constituye un criterio de utilidad para estimar la edad embrionaria.

Métodos de medición de embriones

Dado que los embriones de tres y cuatro semanas son rectos (véase Figura 5-23*A*), su medición indica la longitud mayor (LM). En embriones mayores se usa con más frecuencia la altura sentado o longitud vértex-cóccix (LVC) (véase Figura 5-23*B*). Puesto que no existe ningún marcador anatómico que indique claramente el vértex o el cóccix, se asume que la LVC más larga es la más precisa. En embriones con el cuello muy flexionado, la LVC es, en realidad, una medida de cabeza a cóccix. La longitud en posición erecta o longitud vértex-talón (LVT) se determina a veces en embriones de ocho semanas de edad. No se debería hacer referencia a un embrión en etapa de 5 mm debido a que la longitud de un embrión es solamente un crite-





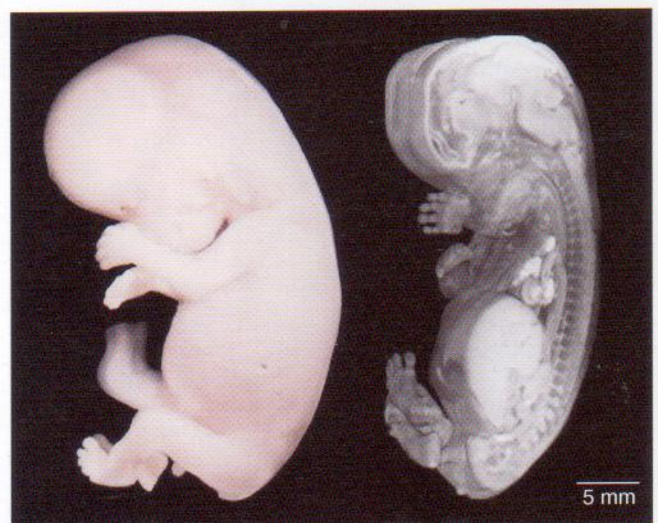


Figura 5 - 20. *A*, Vista lateral del embrión en el estadio 23 de Carnegie, alrededor de los 56 días. El embrión tiene un aspecto humano claro. (Tomado de Nishimura H, Semba R, Tanimura T, Tanaka O: *Prenatal Development of the Human with Special Reference to Craniofacial Structures: An Atlas.* Washington, DC, National Institutes of Health, 1977.) *B*, Dibujo que indica las estructuras que se muestran en *A*. *C*, Embrión en el estadio 23 de Carnegie, unos 56 días después de la ovulación, observado con microscopia óptica *(izquierda)* y microscopia de resonancia magnética (MRM) *(derecha)*. (Cortesía del Dr. Bradley R. Smith, Center for In Vivo Microscopy, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, EE.UU.) (Tomado de Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embryology,* 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2000.)

rio para determinar su edad (véase Tabla 5-1). A nivel internacional se emplea el Carnegie Embryonic Staging System (sistema de clasificación de estadios embrionarios de Carnegie) (véase Tabla 5-1); su utilización permite realizar comparaciones entre los hallazgos de distintos investigadores.

Examen ecográfico de embriones

La mayoría de las mujeres que reciben atención obstétrica se somete al menos a una ecografía durante su embarazo debido a uno o más de los siguientes motivos:

- estimación de la edad gestacional para confirmar la fecha clínica
- evaluación del crecimiento embrionario cuando se sospecha retraso del crecimiento intrauterino
- orientación durante la biopsia de vellosidades coriónicas (véase Capítulo 6)
- examen de una masa pélvica detectada clínicamente
- sospecha de embarazo ectópico (véase Capítulo 3)
- posible anomalía uterina
- detección de anomalías congénitas

Los datos actuales indican que no existen efectos biológicos confirmados de la ecografía en embriones o fetos como consecuencia de su utilización en la evaluación diagnóstica.

El tamaño de un embrión en una mujer embarazada se puede estimar mediante determinaciones ecográficas. La *ecografía transvaginal/endovaginal* permite llevar a cabo una estimación más precoz y precisa de la LVC en el embarazo inicial. La LVC embrionaria se ha determinado incluso 25 días después de la aspiración del folículo en embarazos obtenidos por medio de fecundación *in vitro*. A comienzos de la quinta semana (siete semanas después de la FUR), la

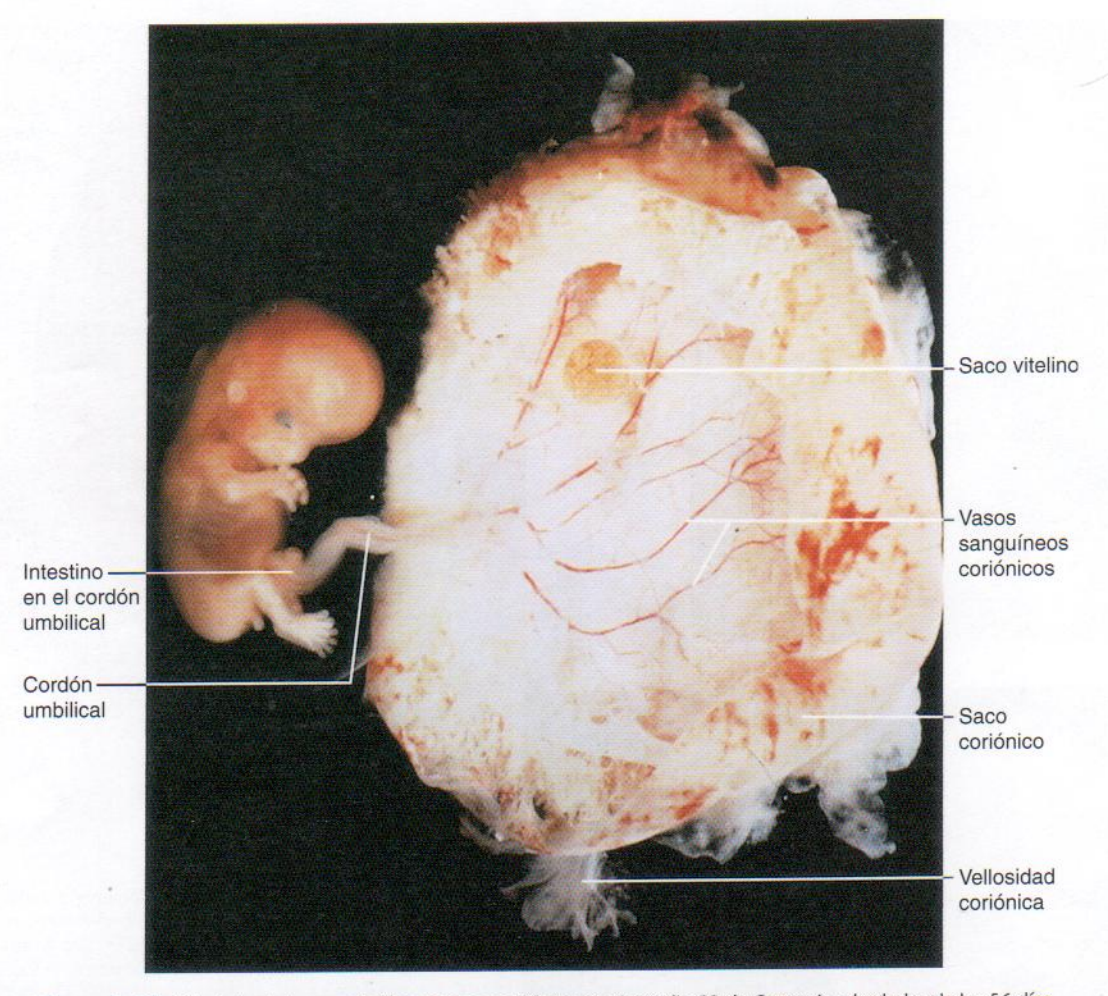


Figura 5 - 21. Vista lateral de un embrión y su saco coriónico en el estadio 23 de Carnegie, alrededor de los 56 días. Obsérvese el aspecto humano del embrión. (Tomado de Nishimura H, Semba R, Tanimura T, Tanaka O: *Prenatal Development of the Human with Special Reference to Craniofacial Structures: An Atlas.* Washington, DC, National Institutes of Health, 1977.)

longitud del embrión es de 4 a 7 mm (véanse Figuras 5-16 y 5-22*A*). Durante la sexta y séptima semanas se pueden visualizar las estructuras embrionarias (p. ej., porciones de las extremidades) y las mediciones vértex-cóccix predicen la edad embrionaria con una precisión de uno a cuatro días. Asimismo, pasada la sexta semana (ocho semanas después de la FUR), se pueden obtener las dimensiones de la cabeza y el tronco para valorar la edad embrionaria. Sin embargo, se producen notables diferencias en el desarrollo embrionario precoz. Las diferencias son mayores antes del final de las cuatro primeras semanas de desarrollo, pero menos notables hacia el final del período embrionario.

Resumen de la cuarta a la octava semanas

En el transcurso de estas cinco semanas se forman todos los órganos y sistemas principales del cuerpo a partir de las tres capas germinales. Al principio de la cuarta semana, el plegamiento de los planos medio y transversal convierte al disco embrionario trilaminar aplanado en un embrión cilíndrico en forma de C. La formación de la cabeza, de la prominencia caudal y de los pliegues laterales es una secuencia continua de acontecimientos que originan un estrechamiento entre el embrión y el saco vitelino. Durante el plegamiento, el endodermo de este saco se incorpora a aquél y da lugar al intestino primitivo (intestino anterior, medio y posterior). A medida que la región de la cabeza se pliega ventralmente, parte de la capa endodérmica se incorpora a la cabeza embrionaria en desarrollo como *intestino anterior.* El plegamiento de esta región también origina el desplazamiento ventral de la membrana bucofaríngea y del corazón y la transformación del encéfalo en desarrollo en la porción más craneal del embrión. Durante el plegamiento ventral de la prominencia caudal, una parte de la capa germinal endodérmica se incorpora al extremo caudal del embrión como *intestino posterior,* cuya porción terminal se expande y forma la *cloaca.* Asimismo, el plegamiento de la región caudal comporta el desplazamiento de la membrana cloacal, la alantoides y el tallo de conexión hacia la superficie ventral del embrión. Su plegamiento en el plano transversal incorpora parte del endodermo al embrión como *intestino medio.* El saco vitelino permanece unido a éste por medio de un estrecho *tallo vitelino.* Durante el plegamiento en este plano, se forman los primordios de las paredes lateral y ventral del

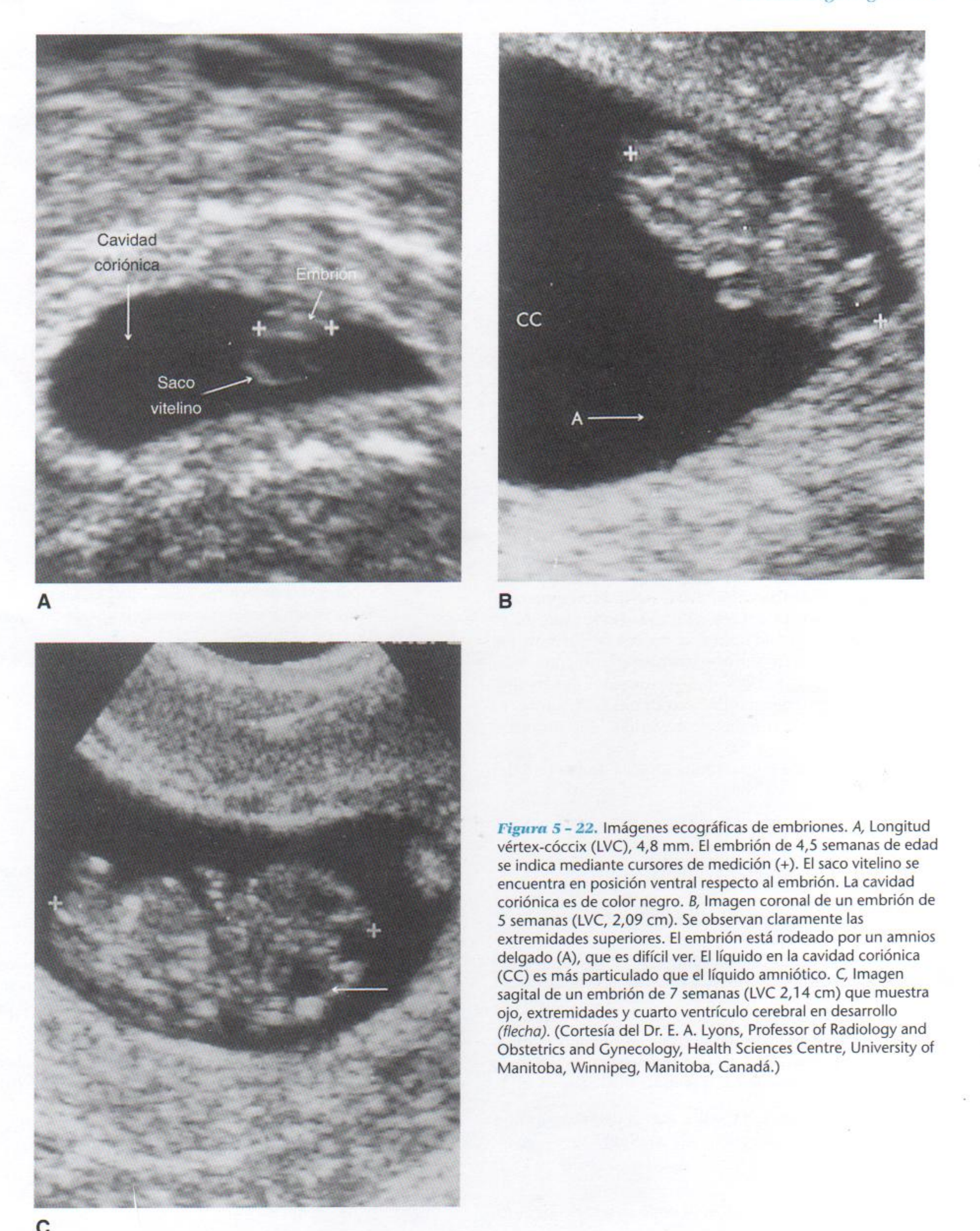


Figura 5 - 22. Imágenes ecográficas de embriones. *A,* Longitud vértex-cóccix (LVC), 4,8 mm. El embrión de 4,5 semanas de edad se indica mediante cursores de medición (+). El saco vitelino se encuentra en posición ventral respecto al embrión. La cavidad coriónica es de color negro. *B,* Imagen coronal de un embrión de 5 semanas (LVC, 2,09 cm). Se observan claramente las extremidades superiores. El embrión está rodeado por un amnios delgado (A), que es difícil ver. El líquido en la cavidad coriónica (CC) es más particulado que el líquido amniótico. *C,* Imagen sagital de un embrión de 7 semanas (LVC 2,14 cm) que muestra ojo, extremidades y cuarto ventrículo cerebral en desarrollo *(flecha).* (Cortesía del Dr. E. A. Lyons, Professor of Radiology and Obstetrics and Gynecology, Health Sciences Centre, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

cuerpo. A medida que el amnios aumenta de tamaño, engloba el tallo de conexión, el tallo vitelino y la alantoides, formando así una cubierta epitelial para el *cordón umbilical.* Las tres capas germinativas se diferencian en diversos tejidos y órganos, de modo que hacia el final del período embrionario se han establecido los primordios de todos los sistemas principales de órganos.

El aspecto externo del embrión se ve afectado en gran medida por el desarrollo del encéfalo, corazón, hígado, somitas, extremidades, oídos, nariz y ojos. A medida que

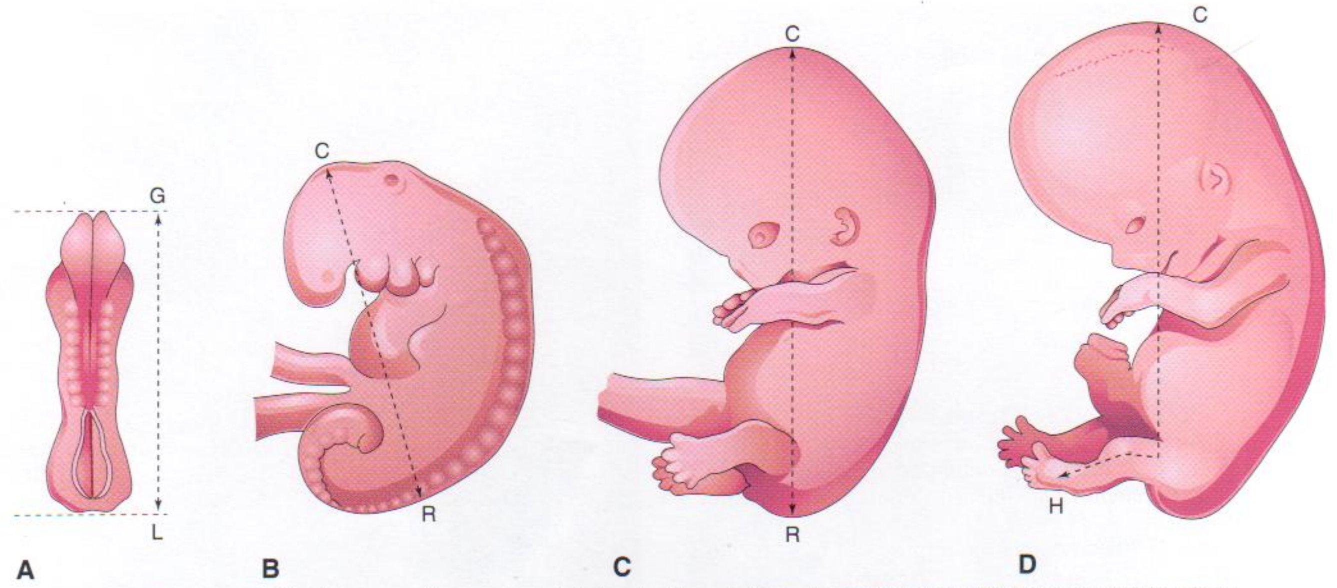


Figura 5 - 23. Esquemas de métodos que se utilizan para medir la longitud de embriones. *A*, Longitud mayor. *B* y *C*, Longitud vértex-cóccix. *D*, Longitud vértex-talón.

se desarrollan dichas estructuras, el aspecto del embrión se modifica hasta adquirir características indudablemente humanas a finales de la octava semana. Dado que en el transcurso de las semanas cuarta a octava se forman los primordios de las estructuras externas e internas más importantes, éste es el período más crítico del desarrollo. Las alteraciones del desarrollo acontecidas durante el mismo dan lugar a anomalías congénitas del embrión (véase Capítulo 8).

Se pueden realizar estimaciones lógicas de la edad del embrión a partir de:

- el día de inicio de la FUR
- la fecha estimada de fecundación
- mediciones ecográficas del saco coriónico y del embrión
- examen de las características externas del embrión

Problemas con orientación clínica

Caso 5-1

Una mujer de 28 años de edad, que ha fumado intensamente desde la adolescencia, supo que se encontraba en su segundo mes de embarazo.

- ¿Qué le recomendará el médico acerca del tabaquismo y la ingesta de otras drogas (p. ej., alcohol)?

Caso 5-2

Los médicos suelen comentar el período crítico del desarrollo con sus pacientes.

- ¿Por qué motivo constituye el período embrionario una etapa crítica del desarrollo?

Caso 5-3

Una paciente estaba preocupada acerca de lo que había leído en un periódico sobre efectos recientes de fármacos en animales de experimentación.

- ¿Se pueden predecir posibles efectos farmacológicos dañinos en embriones humanos a partir de estudios realizados con animales?
- Comente la formación de las capas germinales y la organogenia.

Caso 5-4

Una mujer de 30 años de edad no estaba segura de su FUR. Afirmó que sus períodos eran irregulares.

- ¿Por qué puede no ser fiable la información acerca de la fecha de inicio de un embarazo aportada por una paciente?
- ¿De qué técnicas clínicas se dispone en la actualidad para evaluar la edad embrionaria?

Caso 5-5

Una mujer que acababa de quedar embarazada comentó a su médico que había ingerido inadvertidamente un somnífero recomendado por un amigo. Se preguntaba si podría dañar el desarrollo de las extremidades de su hijo.

- ¿Es probable que un fármaco que produce anomalías graves de las extremidades produjese tales defectos si se administró durante la octava semana?
- Comente el mecanismo de acción de estos teratógenos (véase Capítulo 8).

El análisis de estos problemas aparece al final del libro.

Bibliografía y lecturas recomendadas

Barnea ER, Hustin J, Jauniaux E (eds): *The First Twelve Weeks of Gestation*. Berlin, Springer Verlag, 1992.

Bofill JA, Sharp GH: Obstetric sonography. *Obst Gynecol Clin NA 25*:465, 1998.

Burdine RD, Schier AF: Conserved and diverged mechanisms in left–right axis formation. *Genes Develop 14*:763, 2000.

Cooke J: Vertebrate left and right: finally a cascade, but first a flow? *BioEssays 21*:537, 1999.

Conway SJ, Kruzynska-Frejtag A, Kneer PL, et al: What cardiovascular defect does my prenatal mouse mutant have, and why? *Genesis* (2002, in press).

Dickey RP, Gasser RF: Computer analysis of the human embryo growth curve: differences between published ultrasound findings on living embryos in utero and data on fixed specimens. *Anat Rec 237*:400, 1993.

Dickey RP, Gasser RF: Ultrasound evidence for variability in the size and development of normal human embryos before the tenth post-insemination week after assisted reproductive technologies. *Hum Reprod 8*:331, 1993.

Erikson CA, Weston JA: VENT cells: a fresh breeze in a stuffy field? *TNS 22*:486, 1999.

Filly RA, Hadlock FP: Sonographic determination of menstrual age. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology,* 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Gilbert SF: *Developmental Biology,* 6th ed. Sunderland, Sinauer, 2000.

Hay JC, Persaud TVN: Normal embryonic and fetal development. *In* Reece EA, Hobbins JC (eds): *Medicine of the Fetus and Mother,* 2nd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999.

Iffy L, Shepard TH, Jakobovits A, et al: The rate of growth in young human embryos of Streeter's horizons XIII and XXIII. *Acta Anat 66*:178, 1967.

Jirasek JE (ed): *An Atlas of the Human Embryo.* New York, Parthenon, 2000.

Kalousek DK, Fitch N, Paradice BA: *Pathology of the Human Embryo and Previable Fetus: An Atlas.* New York, Springer Verlag, 1990.

Laing FC, Frates MC: Ultrasound evaluation during the first trimester of pregnancy. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology,* 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embryology,* 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Nishimura H, Tanimura T, Semba R, Uwabe C: Normal development of early human embryos: observation of 90 specimens at Carnegie stages 7 to 13. *Teratology 10*:1, 1974.

O'Rahilly R, Müller F: *Developmental Stages in Human Embryos.* Washington, Carnegie Institute of Washington, 1987.

O'Rahilly R, Müller F: *Human Embryology and Teratology.* 3rd ed. New York, Wiley-Liss, 2001.

Persaud TVN: *Environmental Causes of Human Birth Defects.* Springfield, Charles C Thomas, 1990.

Rosenthal N, Birchmeier C: Cell differentiation (Editorial Review). *Curr Opin Cell Biology 12*:717, 2000.

Sasai Y, DeRobertis EM: Ectodermal patterning in vertebrate embryos. *Dev Biol 182*:5, 1997.

Schats R, Van Os HC, Jansen CAM, Wladimiroff JW: The crownrump length in early human pregnancy: a reappraisal. *Br J Obstet Gynaecol 98*:460, 1991.

Shih J-C, Jaffe R, Hsieh F-J: Three-dimensional ultrasonography in early pregnancy. *Semin Perinatol 25*:3, 2001.

Shiota K: Development and intrauterine fate of normal and abnormal human conceptuses. *Congen Anom 31*:67, 1991.

Slack J: *Essential Developmental Biology.* Oxford, Blackwell Science, 2001.

Streeter GL: Developmental horizons in human embryos: description of age groups XV, XVI, XVII, and XVIII. *Contrib Embryol Carnegie Inst 32*:133, 1948.

Streeter GL: Developmental horizons in human embryos: description of age group XI, 13 to 20 somites, and age group XII, 21 to 29 somites. *Contrib Embryol Carnegie Inst 30*:211, 1942.

Streeter GL, Heuser CH, Corner GW: Developmental horizons in human embryos: description of age groups XIX, XX, XXI, XXII, and XXIII. *Contrib Embryol Carnegie Inst 34*:165, 1951.

Streeter GL: Developmental horizons in human embryos: description of age group XIII, embryos of 4 or 5 millimeters long, and age group XIV, period of identification of the lens vesicle. *Contrib Embryol Carnegie Inst 31*:27, 1945.

Wilkins AS: Cell fate and the generation of cell diversity. *BioEssays 21*:260, 1999.

Wolpert L: *The Triumph of the Embryo.* Oxford, Oxford University Press, 1991.

6

Período fetal: novena semana a nacimiento

La transformación de un embrión en un feto es un proceso gradual, pero el cambio de nombre es importante debido a que significa que el embrión se ha desarrollado en un ser humano totalmente reconocible y que se han formado los primordios de todos los sistemas principales. El desarrollo durante el período fetal se relaciona con el crecimiento rápido del cuerpo y la diferenciación de tejidos, órganos y sistemas. Un cambio notable que se produce durante este período es la relativa ralentización del crecimiento de la cabeza en comparación con el resto de cuerpo. El ritmo de crecimiento corporal durante el período fetal es muy rápido (Figura 6-1, Tabla 6-1) y el aumento de peso del feto es enorme durante las últimas semanas. Los períodos de crecimiento continuo normal se alternan con intervalos prolongados de ausencia de crecimiento.

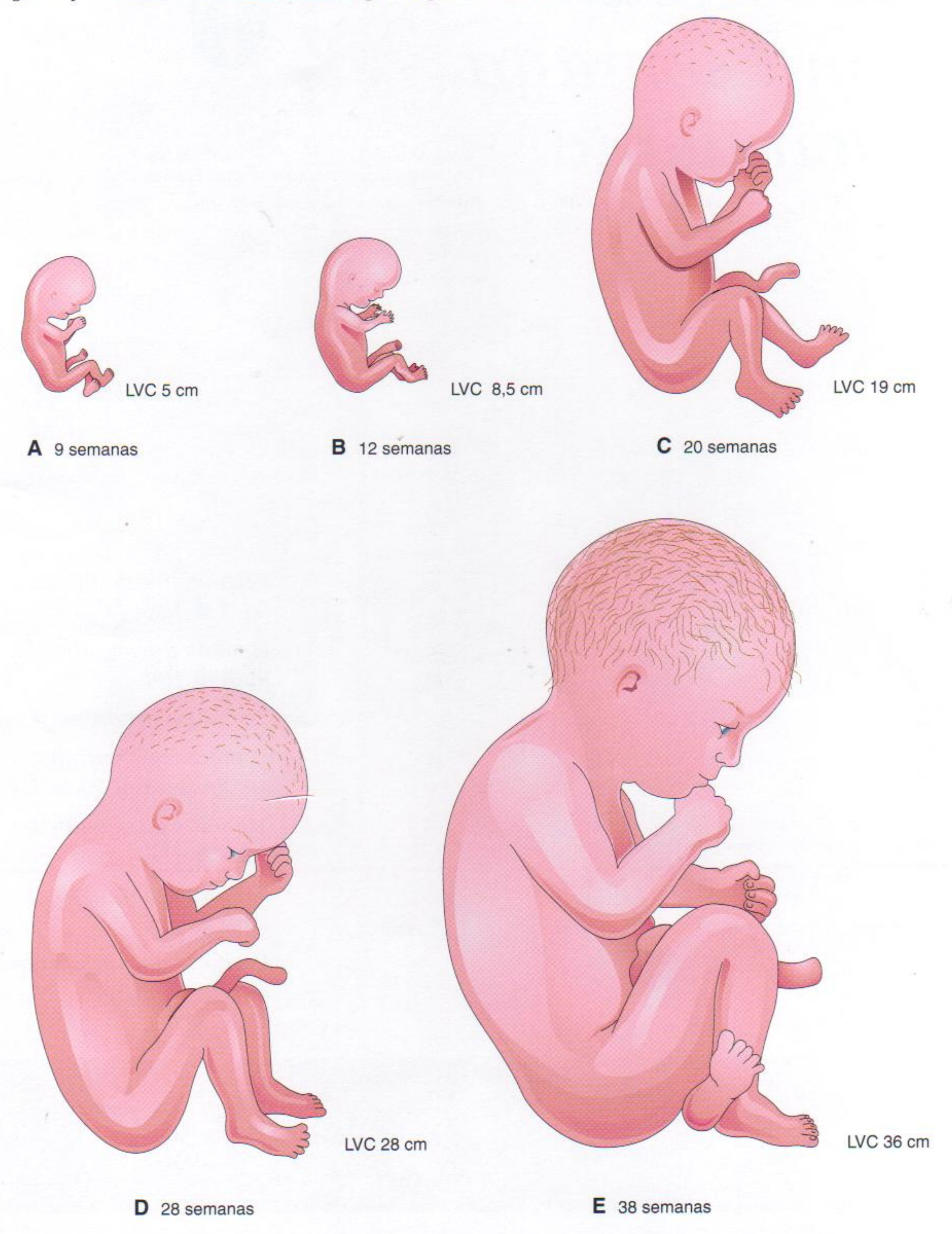


Figura 6 - 1. Dibujos de fetos en distintas etapas del desarrollo. El pelo de la cabeza comienza a aparecer hacia la semana 20, y las cejas y las pestañas suelen identificarse hacia las 24 semanas. Los ojos se abren alrededor de las 26 semanas. (LVC, longitud vértex-coxis.)

Tabla 6 - 1. Criterios para estimar la edad de fecundación durante el período fetal

Edad (semanas)	Longitud (V-C) (mm)*	Longitud del pie (mm)*	Peso fetal (g)†	Principales características externas
Fetos previables				
9	50	7	8	*Ojos cerrándose o cerrados.* Cabeza grande y más redonda. Todavía no se distinguen los genitales externos como masculinos o femeninos. Intestinos en la parte proximal del cordón umbilical. Implantación baja de orejas.
10	61	9	14	*Intestinos en abdomen.* Desarrollo inicial de uñas de dedos de manos.
12	87	14	45	*Se distingue el sexo externamente.* Cuello bien definido.
14	120	20	110	*Cabeza erguida.* Los ojos se dirigen hacia delante. Las orejas casi en su posición definitiva. Extremidades inferiores bien desarrolladas. Desarrollo inicial de las uñas de dedos de pies.
16	140	27	200	*Pabellón auricular destaca en la cabeza.*
18	160	33	320	*Piel recubierta con vermix caseoso.* Movimientos (signos de vida) detectados por la madre.
20	190	39	460	*Pelo en cabeza y cuerpo (lanugo) visible.*
Fetos viables‡				
22	210	45	630	*Piel arrugada, transparente y de color rosado a rojo.*
24	230	50	820	*Presencia de uñas de dedos de manos.* Cuerpo magro.
26	250	55	1.000	*Párpados abiertos en forma parcial.* Presencia de pestañas.
28	270	59	1.300	*Ojos muy abiertos.* Suele haber mucho cabello en la cabeza. Piel ligeramente arrugada.
30	280	63	1.700	*Presencia de uñas de dedos de pies.* El cuerpo se rellena. Testículos en descenso.
32	300	68	2.100	*Las uñas de dedos de manos llegan a las puntas.* Piel lisa.
36	340	79	2.900	*Cuerpo generalmente rechoncho.* Lanugo casi ausente. Uñas de dedos de pies llegan a las puntas. Extremidades en flexión; compresión con manos firmes.
38	360	83	3.400	*Tórax prominente; mamas salientes.* Testículos en escroto o palpables en conductos inguinales. Los dedos de uñas de manos se extienden mas allá de puntas.

VC, vértex-coxis.

* Estas mediciones son promedios y, por tanto, quizá no sean aplicables en ciertos casos; las variaciones de la dimensión aumentan con la edad.

† Estos pesos se refieren a fetos que se fijaron durante unas dos semanas en formol al 10%. Los fetos recientes suelen pesar un 5% menos.

‡ No hay un límite preciso de desarrollo, edad o peso en el cual un feto sea viable automáticamente o después del cual se garantice su supervivencia, pero la experiencia indica que es raro que sobreviva un niño con un peso inferior a 500 g o cuya edad de fecundación sea inferior a 22 semanas. Incluso los fetos que nacen entre las 26 y 28 semanas tienen dificultad para sobrevivir, fundamentalmente debido a que su aparato respiratorio y su sistema nervioso central aún no se han diferenciado completamente.

Viabilidad de los fetos

La viabilidad se define como la capacidad de los fetos de sobrevivir en el ambiente extrauterino (es decir, después de un nacimiento prematuro). Los fetos que pesan menos de 500 gramos al nacer no suelen sobrevivir. Muchos *niños a término con peso bajo al nacer* son consecuencia de un crecimiento intrauterino retrasado (CIR). Por tanto, si se les proporciona cuidado antenatal experimentado, algunos fetos que pesan menos de 500 gramos pueden sobrevivir; se conocen como *lactantes con peso al nacer extremadamente bajo* (PNEB) o *inmaduros.* La mayoría de los fetos con un peso situado entre 1.500 y 2.500 gramos sobrevive, pero pueden aparecer complicaciones; se trata de *lactantes prematuros.* La prematuridad es una de las causas más frecuentes de morbimortalidad perinatal.

Estimación de la edad fetal

Si existe alguna duda acerca de la edad de un feto en pacientes con antecedentes médicos inciertos, se realizan mediciones ecográficas de la longitud vértex-coxis (LVC) para determinar su tamaño y posible edad, así como para obtener una predicción de la *fecha esperada de parto* (FEP) para el nacimiento. Las mediciones de la cabeza fetal y la longitud del fémur se emplean también para evaluar la edad. La *edad gestacional* se utiliza comúnmente en la clínica y podría inducir a confusión debido a que este término parece implicar la edad real del feto desde la fecundación o concepción. De hecho, se utiliza con mayor frecuencia como sinónimo de la edad menstrual, período de tiempo calculado desde el primer día del último período menstrual normal (FUR). *Es importante que la persona que solici-*

Tabla 6 - 2. Comparación de unidades de tiempo de gestación

Punto de referencia	Días	Semanas	Meses calendario	Meses lunares
Fecundación*	266	38	8¾	9⅕
FUR	280	40	9¼	10

*La fecha de nacimiento se calcula 266 días después de la fecha estimada de fecundación o 280 del comienzo de la fecha de la última regla (FUR). Desde la fecundación hasta el final del período embrionario (ocho semanas), la edad se expresa mejor en días; a partir de entonces se suele dar en semanas.

ta el estudio ecográfico y la persona que lo realiza utilicen la misma terminología.

El período intrauterino se puede dividir en días, semanas o meses (Tabla 6-2), pero se produce confusión cuando no se indica si la edad se calcula a partir del inicio de la FUR o el día estimado de fecundación. La mayor parte de la inseguridad acerca de la edad surge cuando se utilizan meses, especialmente cuando no se menciona si se trata de meses del calendario (28 a 31 días) o meses lunares (28 días). A menos que se indique lo contrario, en este libro la edad fetal se calcula a partir de la fecha estimada de fecundación y los meses se refieren a meses del calendario. *Es mejor expresar la edad fetal en semanas y mencionar si se trata del comienzo o del final de una semana,* ya que las afirmaciones como «en la décima semana» no son específicas.

Trimestres de embarazo

A nivel clínico, el período gestacional se divide en tres *trimestres*, cada uno de los cuales dura tres meses. Hacia el final del *primer trimestre* se han desarrollado todos los sistemas de órganos principales (véase Figura 6-1*B*). En el *segundo trimestre* el feto adquiere un tamaño suficiente que permite visualizar detalles anatómicos con la ecografía. En el transcurso de este período se puede detectar la mayoría de las anomalías fetales utilizando ecografía a tiempo real de alta resolución. Al inicio del *tercer trimestre*, el feto puede sobrevivir si nace prematuramente. El feto alcanza un nivel principal del desarrollo a las 35 semanas de gestación. Pesa alrededor de 2.500 gramos, lo que se utiliza para definir el nivel de la madurez fetal. En esta fase el feto suele sobrevivir si nace de forma prematura.

Mediciones y características de los fetos

Diversas mediciones y características externas resultan de utilidad para estimar la edad fetal (véase Tabla 6-1). La LVC es el método de elección para estimar la edad fetal hasta el final del primer trimestre, dado que la variabilidad del tamaño fetal es pequeña durante este período. En el segundo y tercer trimestres se pueden identificar y medir ecográficamente diversas estructuras, pero las determinaciones básicas son:

- diámetro biparietal (DBP) o diámetro de la cabeza entre ambas eminencias parietales
- circunferencia de la cabeza
- circunferencia abdominal
- longitud del fémur
- longitud del pie

La longitud del pie presenta una correlación buena con la LVC (véase Figura 6-12). Con frecuencia, el *peso fetal* constituye un criterio de utilidad para estimar la edad, pero podrían existir discrepancias entre la edad y el peso del feto, especialmente si la madre sufrió alteraciones metabólicas durante el embarazo, como la diabetes mellitus. En estos casos, el peso fetal suele superar los valores considerados normales para la LVC.

Los fetos recién expulsados tienen un aspecto transparente brillante, mientras que el de aquellos que han estado muertos varios días antes del aborto espontáneo es bronceado y sin elasticidad normal. Las dimensiones fetales obtenidas a partir de cuantificaciones ecográficas son muy semejantes a las mediciones de la LVC obtenidas en fetos que han sufrido un aborto espontáneo. La determinación del tamaño de un feto, especialmente de su cabeza, tiene gran importancia para la asistencia obstétrica de las pacientes, por ejemplo, las mujeres con pelvis pequeñas o fetos con CIR o anomalías congénitas.

Hechos principales del período fetal

No existe ningún sistema de clasificación formal en el período fetal; no obstante, resulta de utilidad tener en cuenta los cambios que ocurren en períodos de cuatro a cinco semanas.

Nueve a doce semanas

A comienzos de la novena semana, la cabeza constituye la mitad de la longitud vértex-coxis del feto (Figuras 6-1*A* a 6-3). Posteriormente, el crecimiento de la longitud corpo-

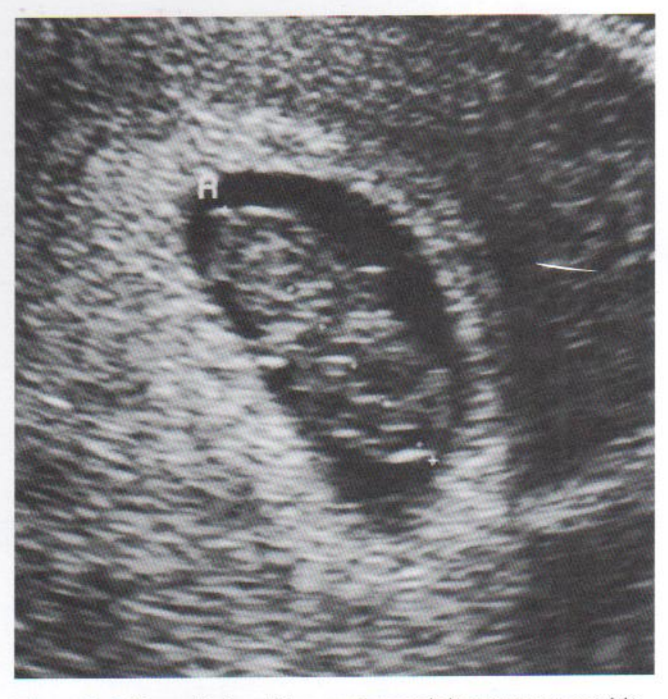


Figura 6 - 2. Ecografía de un feto a comienzos de la novena semana (eje largo) que muestra su relación con las cavidades amniótica y coriónica. A, amnios. (Cortesía del Dr. E. A. Lyons, Department of Radiology, University of Manitoba, Health Sciences Centre, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

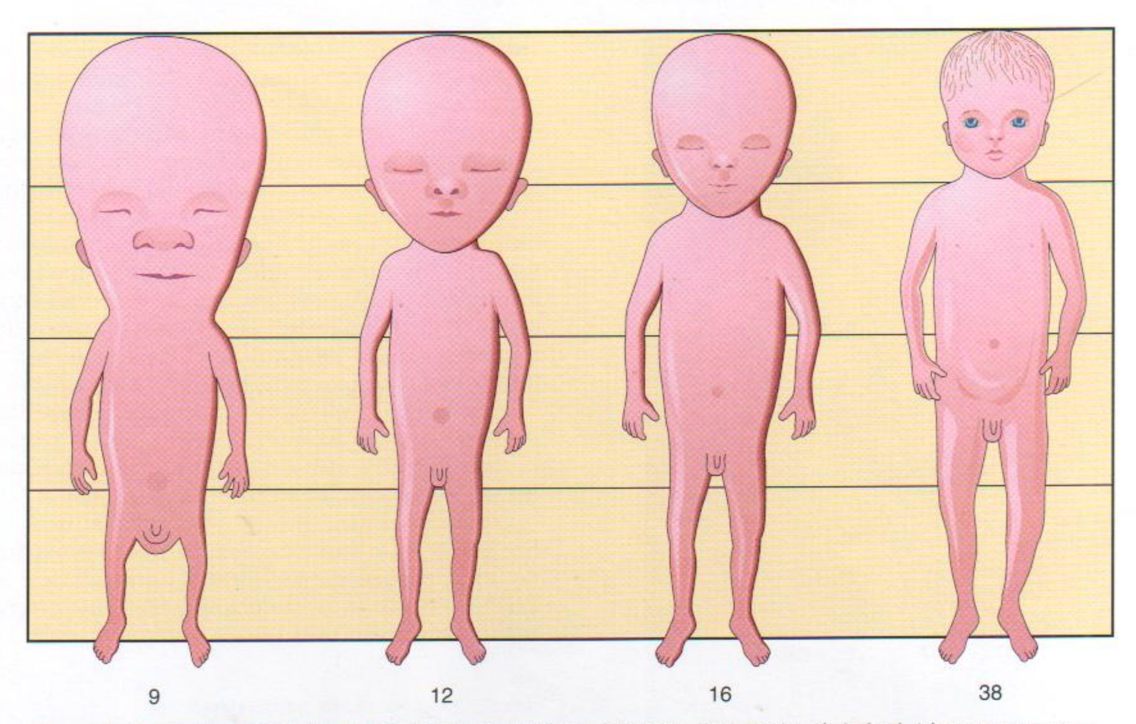


Figura 6 - 3. Diagrama que indica los cambios de proporciones del cuerpo durante el período fetal. A las nueve semanas, la cabeza representa casi la mitad de la longitud del feto de vértex a coxis. Hacia las 36 semanas, las circunferencias cefálica y abdominal son casi iguales. Después de esta fase, la circunferencia del abdomen puede ser mayor. Todas las etapas se dibujaron a la misma altura total.

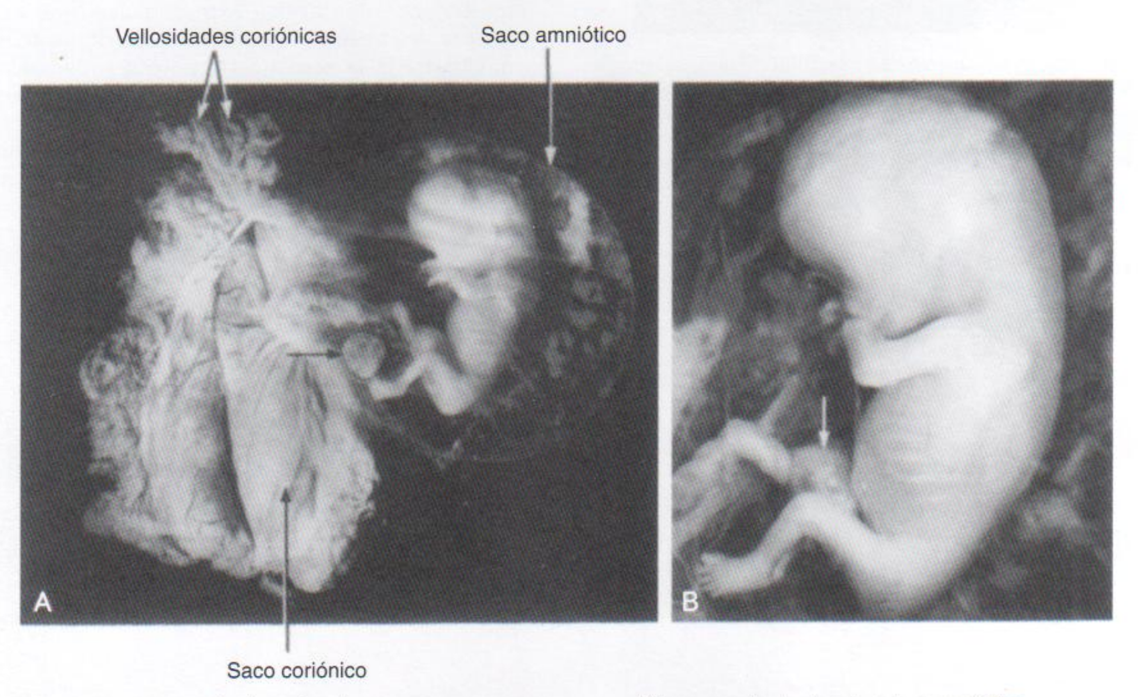


Figura 6 - 4. Fotografías de un feto de nueve semanas en un saco amniótico expuesto al extraerlo del saco coriónico. *A,* Tamaño real. El resto del saco vitelino se indica con una flecha. *B,* Fotografía aumentada del feto (×2). Obsérvense las siguientes características: cabeza grande, costillas cartilaginosas e intestinos en el cordón umbilical *(flecha).* (Cortesía del profesor Jean Hay [jubilado], Department of Human Anatomy and Cell Science, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

ral se acelera rápidamente y hacia el final de la semana doce la LVC aumenta a más del doble (véase Tabla 6-1). Aunque el crecimiento de la cabeza se reduce considerablemente hacia esa semana, aún es desproporcionadamente grande en comparación con el resto del cuerpo. En la novena semana la cara es ancha, los ojos están muy separados, la implantación de las orejas es baja y los párpados están fusionados. Al finalizar las doce semanas, en el esqueleto aparecen *centros primarios de osificación*, especialmente en el cráneo y los huesos largos. Los párpados se mantienen unidos durante

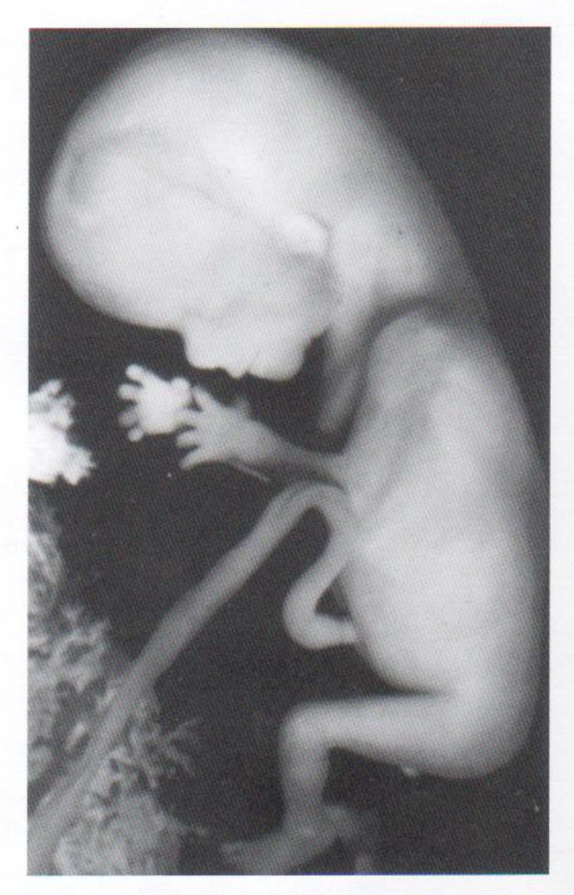


Figura 6 - 5. Fotografía de un feto de 11 semanas expuesto al retirar los sacos coriónico y amniótico (×1,5). Obsérvese la cabeza relativamente grande y que los intestinos ya no se hallan en el cordón umbilical. (Cortesía del profesor Jean Hay [jubilado], Department of Human Anatomy and Cell Science, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

todo este período (Figura 6-4*A* y *B*). Al inicio de la novena semana, las piernas son cortas y los muslos relativamente pequeños. A finales de la semana 12, las extremidades superiores han alcanzado prácticamente su tamaño final relativo, pero las inferiores aún no se han desarrollado bien y son ligeramente más cortas de su longitud final relativa.

Los genitales externos de varones y mujeres tienen un aspecto similar hasta el final de la novena semana. Su forma fetal madura no se establece hasta la semana doce. Hasta la mitad de la décima semana se observan con claridad espirales intestinales en el extremo proximal del cordón umbilical (véase Figura 6-4*B*). Hacia la semana once, el intestino ha regresado al abdomen (Figura 6-5).

En la novena semana, el hígado representa el lugar principal de *eritropoyesis* (formación de eritrocitos). Hacia el final de la 12 semana, esta actividad disminuye en el hígado y comienza en el bazo. La *formación de orina* se inicia entre la semana novena y la duodécima y se elimina hacia el líquido amniótico. El feto reabsorbe parte de este líquido después de ingerirlo. Los productos fetales de desecho pasan a la circulación materna a través de la membrana placentaria (véase Capítulo 7, página 127).

Trece a dieciséis semanas

El crecimiento es rápido durante este período (Figuras 6-6 y 6-7; véase Tabla 6-1). Hacia la semana 16, la cabeza es relativamente pequeña en comparación con la del feto de 12 semanas y se han alargado las extremidades inferiores. Los movimientos de las extremidades, que ocurren por primera vez al final del período embrionario, están coordinados hacia la semana 14, pero son demasiado ligeros como para ser percibidos por la madre. Estos movimientos son visibles durante los estudios ecográficos.

La *osificación del esqueleto fetal* es activa durante este período y los huesos son claramente visibles en imágenes

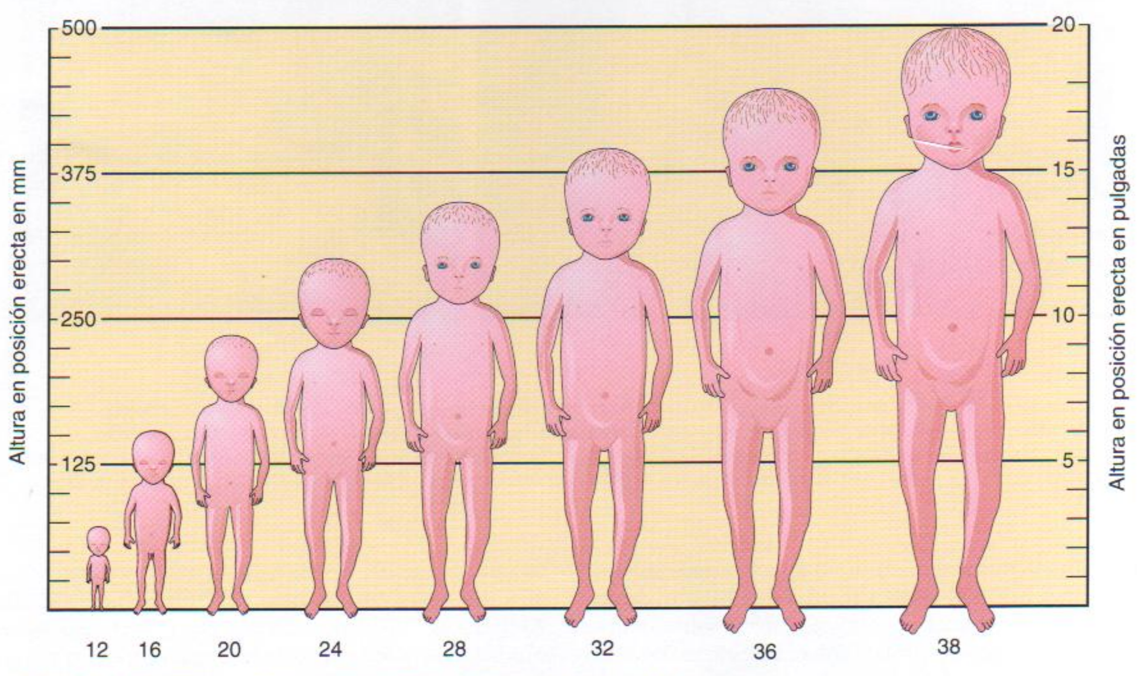


Figura 6 - 6. Diagrama a escala que muestra los cambios de tamaño del feto humano.

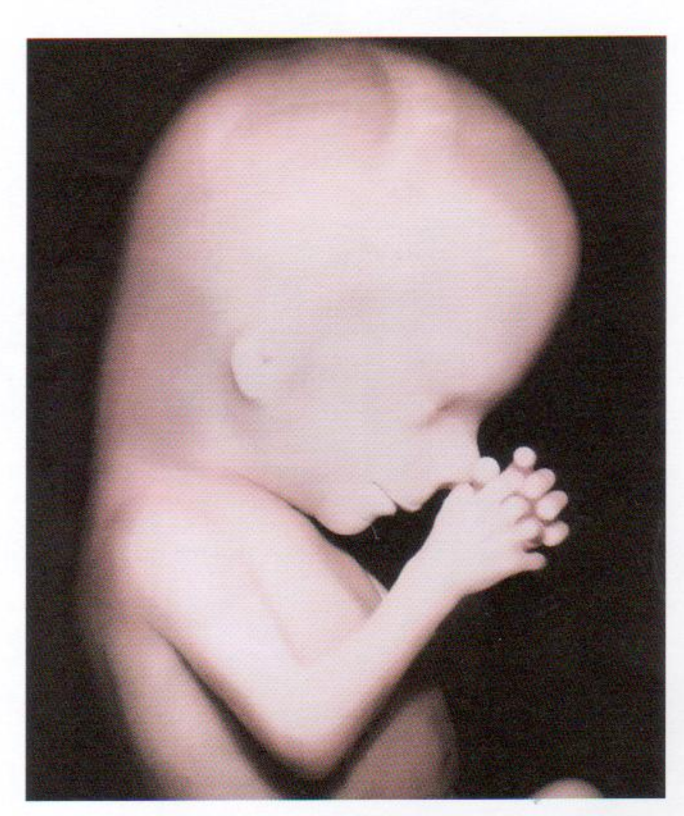


Figura 6 - 7. Amplificación de la fotografía de la cabeza y hombros de un feto de 13 semanas. (Cortesía del profesor Jean Hay [jubilado], Department of Human Anatomy and Cell Science, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

ecográficas hacia el inicio de la semana 16. *A las 14 semanas se producen movimientos oculares lentos* (16 semanas después de la FUR). Durante esta fase también se determina el patrón de cabello del cuero cabelludo. Hacia la semana 16, los ovarios se diferencian y contienen folículos ováricos primordiales que contienen ovogonias (véase Capítulo 13). El sexo de los genitales externos se puede reconocer hacia la semana 12 ó 14 en la mayoría de los casos. Para la semana 16, los ojos se dirigen hacia delante en vez de anterolateralmente. Asimismo, las orejas están cerca de su posición definitiva a los lados de la cabeza.

Semanas diecisiete a veinte

El crecimiento se ralentiza durante esta fase, pero la LVC del feto todavía aumenta en unos 50 mm (Figuras 6-6 y 6-8; véase Tabla 6-1). Las extremidades alcanzan sus proporciones finales relativas y por lo general la madre puede sentir los movimientos fetales. El tiempo medio transcurrido entre la primera vez que la madre percibe tales movimientos y el parto es de 147 días, con una desviación estándar de ± 15 días. La piel está ahora cubierta de un material grasiento similar al queso, la **vermix caseoso** o **unto sebáceo.** Está formado por una mezcla de secreción lipídica de las glándulas sebáceas fetales y de células epidérmicas muertas. Esta sustancia protege la delicada piel fetal de rasguños, agrietamientos y endurecimiento como consecuencia de la exposición al líquido amniótico. A las 20 semanas se pueden observar las cejas y el cabello de la cabeza. Generalmente, los cuerpos de los fetos de 20 semanas están recubiertos en su totalidad por un vello fino denominado **lanugo,** que ayuda a retener el unto sebáceo en la piel. Durante este período se forma la *grasa parda,* lugar de producción de calor, especialmente en el recién nacido. Este tejido adiposo especializado produce calor al oxidar ácidos grasos. La grasa parda se encuentra principalmente en la base del cuello, parte posterior del esternón y zona perirrenal. Hacia la semana 18 se forma el útero y se inicia la canalización de la vagina. En este momento *se han formado numerosos folículos ováricos primordiales que contienen ovogonias.* Hacia la semana 20 los *testículos* han comenzado a descender, pero todavía se encuentran en la pared abdominal posterior, al igual que los *ovarios* en los fetos femeninos.

Semanas veintiuna a veinticinco

En este período se produce un aumento notable de peso. Aunque todavía es un poco delgado, el feto está mejor proporcionado (Figura 6-9). La piel suele estar arrugada y más transparente, especialmente durante la primera parte de esta fase. La piel es de color rosa a rojo en muestras en fresco, ya que se puede visualizar la sangre en los capilares. En la semana 21 comienzan los movimientos oculares rápidos y se han descrito *respuestas de parpadeo y susto* entre las semanas 22 y 23 tras aplicar una fuente sonora vibroacústica en el abdomen de la madre. Hacia la semana 24, las células epiteliales secretoras (neumocitos de tipo II) de las paredes interalveolares del pulmón han comenzado a secretar *agente tensioactivo,* un lípido con actividad de superficie que mantiene la permeabilidad de los alvéolos pulmonares en desarrollo (véase Capítulo 11). También *hacia la semana 24* existen *uñas en los dedos de las manos.* Aunque es posible que un feto de 22 a 25 semanas sobreviva si recibe cuidados intensivos, puede morir en la lactancia temprana ya que su aparato respiratorio es aún inmaduro.

Semanas veintiséis a veintinueve

Con esta edad, un feto suele sobrevivir si nace de forma prematura y recibe cuidados intensivos porque *sus pulmones son ahora capaces de respirar aire.* Los pulmones y el sistema vascular pulmonar se han desarrollado lo suficiente para permitir un intercambio gaseoso adecuado. Asimismo, el sistema nervioso central ha madurado hasta una fase en la cual puede dirigir movimientos respiratorios rítmicos y controlar la temperatura corporal. Las pérdidas neonatales son mayores en los lactantes de peso bajo (2.500 g o menos) o muy bajo (1.500 g o menos) al nacer.

A las 26 semanas, los párpados están abiertos y el lanugo y el cabello de la cabeza están bien desarrollados (Figura 6-10). Se pueden observar uñas de los pies y existe una cantidad considerable de grasa subcutánea bajo la piel, que alisa muchas de las arrugas. Durante esta fase, la cantidad de grasa blanca aumenta hasta alrededor de un 3,5% del peso corporal. *El bazo fetal es ahora un sitio importante de hematopoyesis* o formación y desarrollo de diversos tipos de células sanguíneas y otros elementos formes. La eritropoyesis del bazo finaliza hacia la semana 28, momento en el cual la médula ósea se ha convertido en el lugar principal de formación de esas células.

Semanas treinta a treinta y cuatro

Hacia las 30 semanas se puede provocar el *reflejo pupilar a la luz.* Generalmente, al concluir este período la piel tiene una coloración rosada y es lisa, y las extremidades superio-



Figura 6 - 8. Fotografía de un feto de 17 semanas. Como no existe grasa subcutánea y la piel es delgada, se pueden observar los vasos sanguíneos del cuero cabelludo. Los fetos en esta edad no sobreviven cuando nacen de forma prematura, principalmente porque su aparato respiratorio es inmaduro. (Tomado de Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embryology,* 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2000.) Foto pequeña, imagen frontal de un feto de 17 semanas. (Por cortesía del Dr. Robert Jordan, St. Georges University Medical School, Grenada.)

res e inferiores tienen un aspecto rechoncho. En esta fase, la cantidad de grasa blanca es de, aproximadamente, un 8% del peso corporal. Los fetos de 32 o más semanas suelen sobrevivir si nacen de forma prematura. Durante este período, cuando nace un feto de peso normal es «prematuro para la fecha» en contraposición a «prematuro por el peso».

Semanas treinta y cinco a treinta y ocho

Los fetos de 35 semanas agarran fuertemente con la mano y muestran una orientación espontánea frente a la luz. A medida que se acerca el término del embarazo, el sistema nervioso es lo suficientemente maduro para realizar algunas funciones integradoras. A lo largo de este «período final», la mayoría de los fetos son rollizos (Figura 6-11). Hacia las 36 semanas, las circunferencias de la cabeza y del abdomen son casi idénticas. Después de este momento, la circunferencia abdominal puede ser mayor que la de la cabeza. Por lo general, la medición del pie fetal es mayor que la longitud femoral a las 37 semanas y representa un parámetro alternativo para confirmar la edad fetal (Figura 6-12). Al acercarse el momento del nacimiento se produce una ralentización del crecimiento (Figura 6-13).

La mayoría de los fetos a término suele alcanzar una LCV de 360 mm y un peso de unos 3.400 g. La cantidad de grasa blanca se sitúa alrededor del 16% del peso corporal. El feto añade unos 14 g de grasa al día durante estas últimas semanas de gestación. Generalmente, los fetos varones son más largos y pesan más en el nacimiento que los femeninos. El tórax es prominente y con frecuencia las mamas sobresalen ligeramente en ambos sexos. Los testículos se encuentran habitualmente en el escroto en los varones a término, pero no suelen haber descendido en los lactantes prematuros. A pesar de que la cabeza es más pequeña en relación con el resto del cuerpo en el niño a término que en etapas iniciales de la vida fetal, todavía constituye una de las regiones mayores del feto. Este aspecto es importante con relación a su paso a través del canal del parto (véase Capítulo 7, página 133).

Peso bajo al nacer

No todos los recién nacidos con peso bajo son prematuros. Casi una tercera parte de aquellos con un peso al nacer de 2.500 g o menos son pequeños o subdesarrollados para su edad gestacional. Estos lactantes «pequeños para la fecha» pueden pesar menos por una insuficiencia placentaria (véase Capítulo 7). Las placentas suelen ser pequeñas o estar mal insertadas. La insuficiencia placentaria suele deberse a alteraciones degenerativas de la placenta, que reducen progresivamente el suministro de oxígeno y la nutrición del feto.

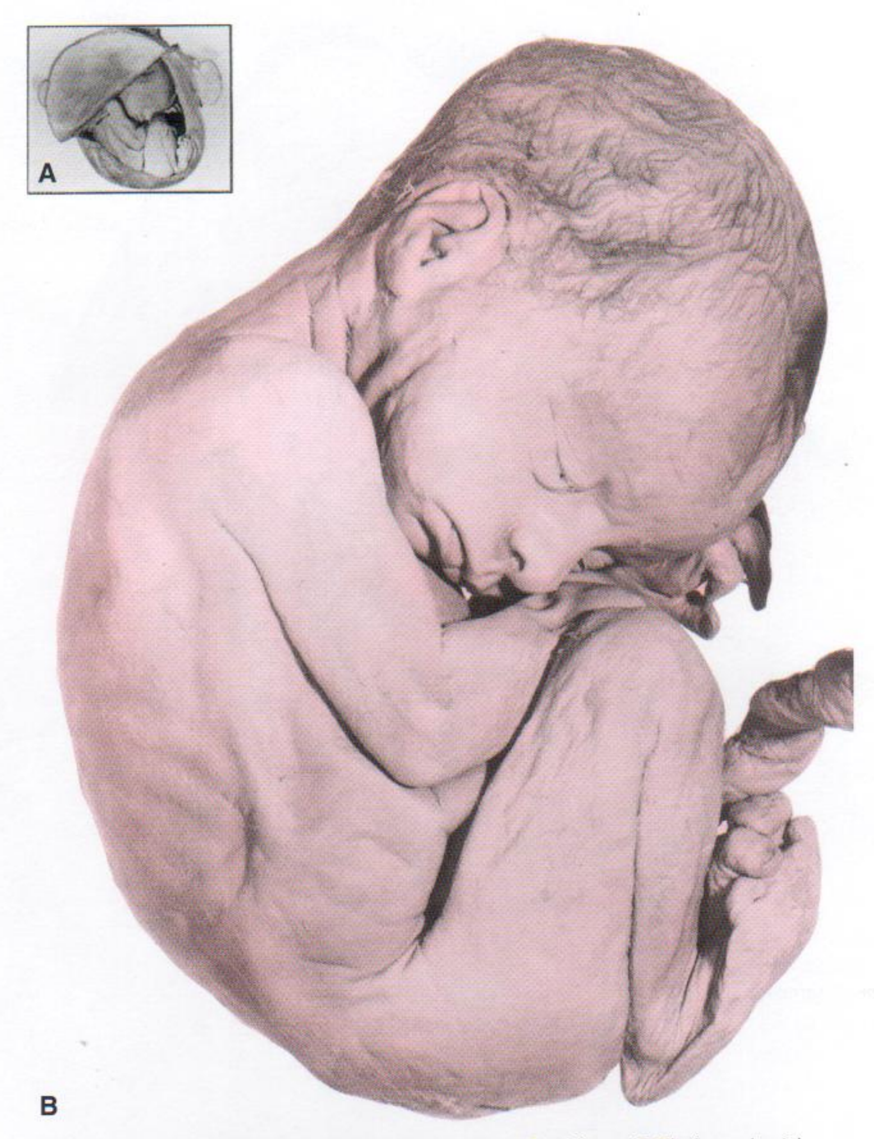


Figura 6-9. Fotografías de un feto de 25 semanas. *A,* En el útero. *B,* Obsérvese la piel arrugada y el cuerpo magro debido a la escasez de grasa subcutánea. Los párpados comienzan a abrirse. Un feto de esta edad puede sobrevivir si nace de manera prematura; por tanto, se trata de un feto viable. (*B,* tomado de Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embryology,* 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2000.)

Es importante distinguir entre *lactantes a término* que presentan un peso bajo como consecuencia de un crecimiento intrauterino retrasaso (CIR) y *lactantes prematuros* que pesan menos por acortamiento de la gestación (es decir, prematuros para la fecha). El CIR puede ser debido a insuficiencia placentaria, embarazo múltiple (p. ej., trillizos), enfermedades infecciosas, anomalías cardiovasculares, nutrición materna inadecuada y hormonas maternas y fetales. Se sabe que los *agentes teratógenos* (fármacos, sustancias químicas y virus) y los factores genéticos también producen CIR (véase Capítulo 8). Los lactantes con CIR muestran una carencia característica de grasa subcutánea y su piel está arrugada, lo que sugiere que se ha perdido la grasa blanca.

Fecha esperada de parto (FEP)

La fecha esperada de parto (FEP) de un feto es de 266 días o 38 semanas después de la fecundación; es decir, 280 días o 40 semanas después de la FUR (véase Tabla 6-2). Sin embargo, alrededor del 12% de los niños nace de una a dos semanas después de la fecha esperada de nacimiento.

Fecha esperada de parto (FEP)

La regla usual de la fecha de parto *(regla de Nägele)* para estimar la FEP o fecha posible de parto (FPP) es restar tres meses desde el primer día de la FUR y añadir un año y siete días. Por ejemplo:

- primer día de la FUR: 4 de enero de 2003
- restar tres meses: 4 de octubre de 2002
- añadir un año y siete días: 11 de octubre de 2003, la FEP

En mujeres con ciclos menstruales regulares, este método proporciona una FEP relativamente precisa. Sin embargo, si los ciclos de la mujer fuesen irregulares, se podrían producir errores de cálculo de dos a tres semanas. Asimismo, en algu-

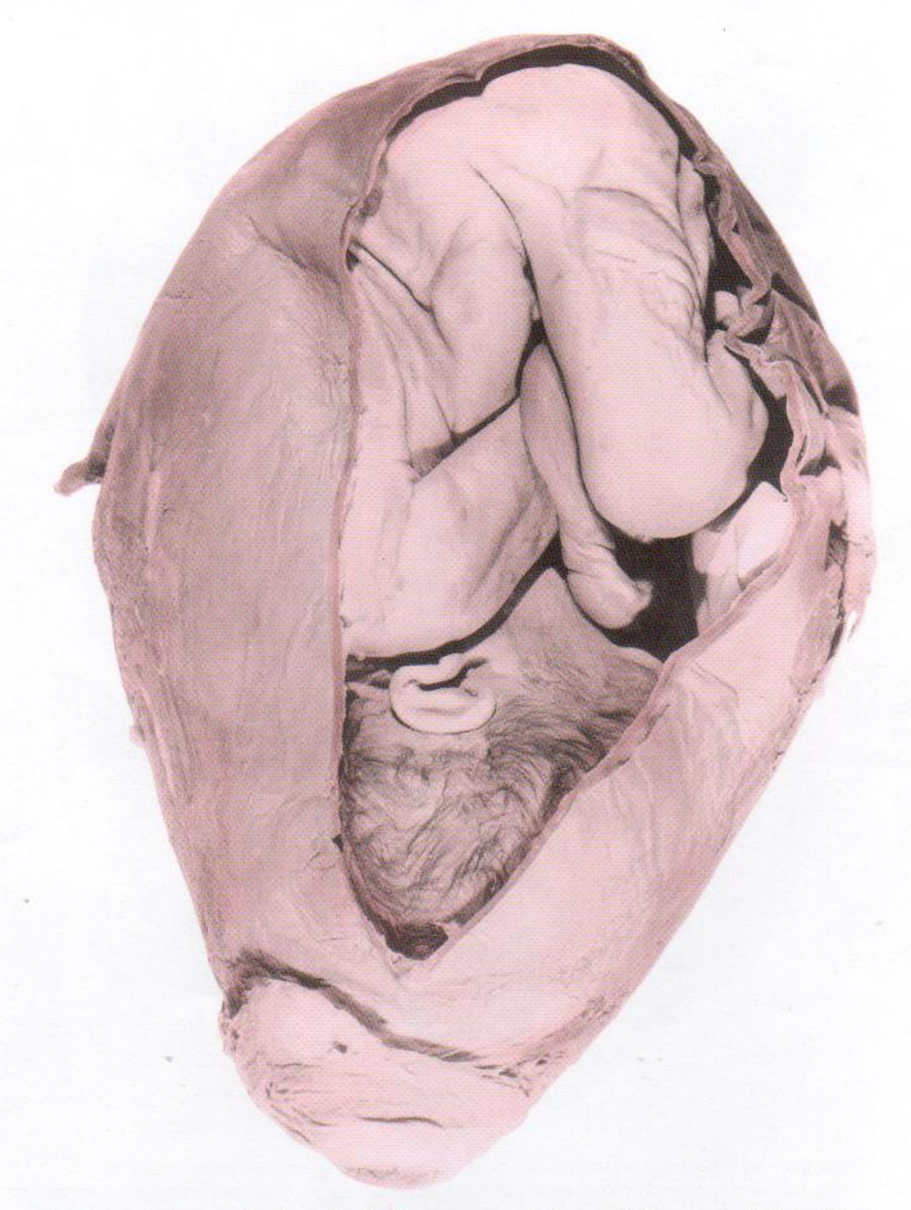


Figura 6 - 10. Fotografía de un feto de 29 semanas en el útero. Obsérvese que el feto está en posición longitudinal y presentación cefálica (cabeza), la presentación normal en esta fase. Para visualizarlo se retiraron parte de la pared del útero y porciones del corion y amnios. Este feto y su madre murieron por lesiones sufridas en un accidente de automóvil. (Tomado de Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embryology,* 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2000.)

nas mujeres embarazadas se produce un *sangrado por implantación* en la fecha de ausencia de su primera regla (alrededor de dos semanas después de la fecundación). Si la mujer interpreta este sangrado como menstruación, la FEP podría tener un error de dos o más semanas. Los estudios ecográficos del feto, especialmente las determinaciones de la LVC durante el primer trimestre, se emplean habitualmente para obtener una predicción más precisa de la FEP.

Síndrome post-madurez

El embarazo se prolonga 3 semanas o más por encima de de la FEP en un 5% a 6% de las mujeres. Algunos lactantes de embarazos prolongados desarrollan el *síndrome post-madurez.* Tienen piel seca y apergaminada y suelen presentar sobrepeso. Estos niños se caracterizan por la ausencia de lanugo, disminución o ausencia de unto sebáceo, uñas largas y aumento de la actitud alerta. «Cuando el parto se retrasa tres semanas o más después del término, hay un aumento importante de mortalidad.» Debido a esto, se suele inducir el parto (véase Capítulo 7).

Factores que influyen en el crecimiento fetal

El feto requiere sustratos para el crecimiento y producción de energía. Los gases y los nutrientes pasan de forma libre



Figura 6 - 11. Fotografía de un feto de 36 semanas. Los fetos de este tamaño y edad suelen sobrevivir. Obsérvese el cuerpo rechoncho por el depósito de grasa subcutánea. La madre de este feto murió en un accidente de automóvil y el feto murió antes de poder ser extraído mediante cesárea. (Tomado de Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embryology,* 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2000.)



Figura 6 - 12. Estudio ecográfico del pie de un feto a las 37 semanas de gestación. (Cortesía del Dr. C. R. Harman, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciencies, University of Mariland, Baltimore, Maryland, EE.UU.)

al feto desde la madre a través de la membrana placentaria (véase Capítulo 7). La **glucosa** constituye la fuente principal de energía en el metabolismo y crecimiento fetales; también son necesarios *aminoácidos*. Estas sustancias pasan desde la sangre materna hacia el feto a través de la membrana placentaria. La **insulina** necesaria para el metabolismo de la glucosa es secretada por el páncreas fetal; el feto no recibe cantidades importantes de insulina materna debido a que la membrana placentaria es relativamente impermeable a esta hormona. Se cree que la insulina, los factores de crecimiento parecidos a la insulina, la hormona del crecimiento humano (somatropina) y algunos polipéptidos pequeños (como la somatomedina C) estimulan el crecimiento fetal.

Numerosos factores de origen materno, fetal y ambiental pueden afectar al crecimiento prenatal. En general, los factores que operan durante todo el embarazo, como el *tabaquismo* y el *consumo de alcohol*, tienden a producir CIR (lactantes pequeños) o *pequeños para su edad gestacional* (PEG), mientras que aquellos que actúan en el último trimestre, como la malnutrición materna, producen habitualmente lactantes con peso bajo y longitud y tamaño de la cabeza normales. El CIR se define por lo general como un niño cuyo peso se sitúa en el décimo percentil más bajo para la edad gestacional. Se sabe que la malnutrición grave como consecuencia de una dieta deficiente comporta una reducción del crecimiento fetal (véase Figura 6-13). La alimentación deficiente y los hábitos alimenticios defectuosos no se limitan a madres que pertenecen a grupos pobres.

Tabaquismo

El tabaquismo representa un motivo bien conocido de CIR. El ritmo de crecimiento de los fetos de madres que fuman cigarros es menor de lo normal durante las últimas

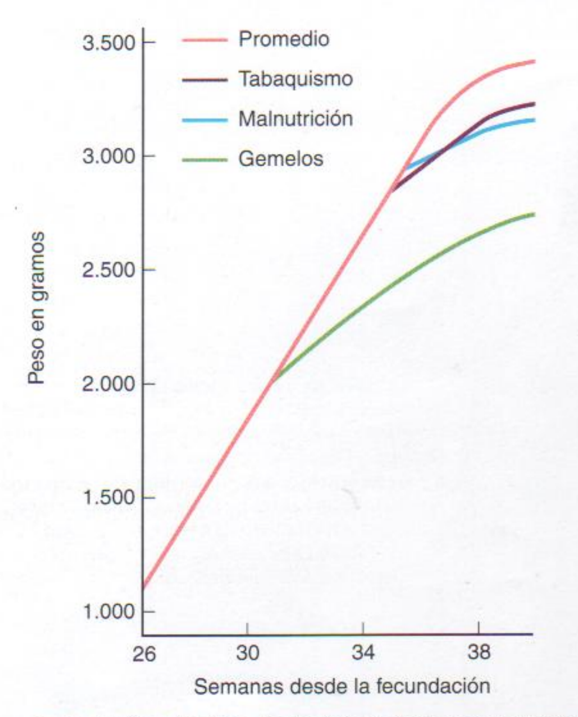


Figura 6 - 13. Gráfica del ritmo de crecimiento fetal durante el último trimestre. El promedio se refiere a niños nacidos en Estados Unidos. Después de 36 semanas, el ritmo de crecimiento se desvía de la línea recta. La disminución, especialmente después del término (38 semanas), probablemente indique una nutrición fetal inadecuada por alteraciones de la placenta. (Adaptado de Gruenwald P: *Am J Obstet Gynecol* 94:1112, 1966.)

seis a ocho semanas de embarazo (véase Figura 6-13). El peso medio al nacer de los niños cuyas madres fuman de forma intensa durante el embarazo es 200 gramos inferior al normal y la *morbilidad perinatal* es mayor cuando se carece de cuidados médicos antenatales adecuados. El efecto del tabaquismo materno es mayor en fetos cuyas madres reciben una alimentación inadecuada. Se supone que existe un efecto aditivo del tabaquismo intenso y la alimentación deficiente.

Embarazo múltiple

Los niños de embarazos con gemelos, trillizos y otros embarazos múltiples pesan mucho menos que aquellos que proceden de un embarazo único (véase Figura 6-13). Es evidente que los requisitos totales de dos o más fetos superan el suministro nutricional disponible a partir de la placenta a lo largo del último trimestre.

Drogas sociales

Los niños de madres alcohólicas suelen presentar un CIR como parte del *síndrome de alcoholismo fetal* (véase Capítulo 8). Del mismo modo, el consumo de marihuana y otros narcóticos (como *cocaína*) puede producir CIR y otras complicaciones obstétricas.

Deterioro de los flujos sanguíneos uteroplacentario y fetoplacentario

La circulación materna placentaria se puede reducir como consecuencia de diversos trastornos que disminuyen el flujo sanguíneo uterino (p. ej., vasos coriónicos pequeños, hipotensión grave y nefropatía). La reducción crónica de

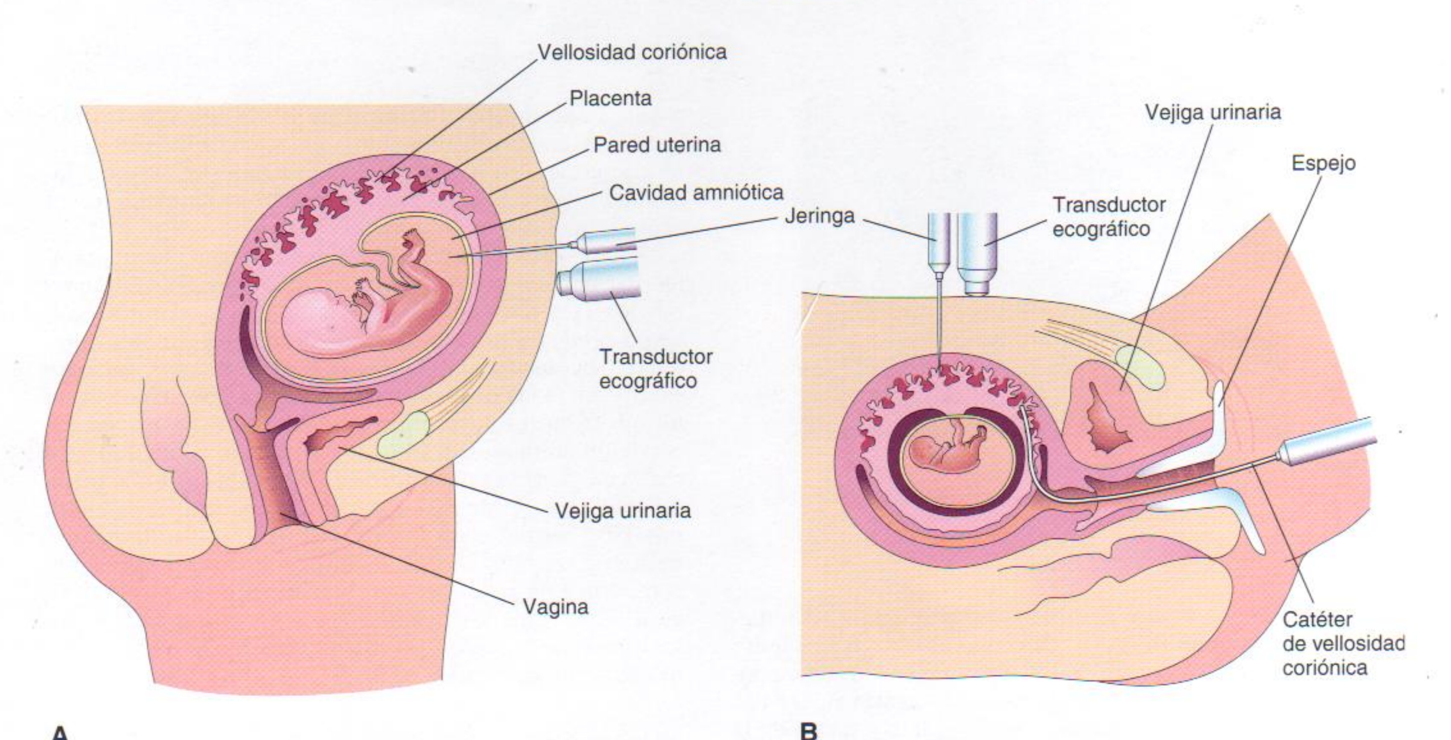


Figura 6 - 14. *A,* Dibujo de la técnica de amniocentesis. Se inserta una aguja a través de las paredes abdominal baja y uterina hacia la cavidad amniótica. Se une una jeringa y se extrae líquido amniótico con fines diagnósticos. *B,* Dibujo de la biopsia de vellosidades coriónicas (BVC). Esta técnica se suele efectuar unas nueve semanas después de la FUR. Se muestran dos técnicas de biopsia: a través de la pared anterior del abdomen materno con una aguja raquial y por vía vaginal y del canal cervical empleando una cánula maleable.

dicho flujo puede producir *inanición fetal* que origina un CIR. Este retraso también puede deberse a disfunción o defectos placentarios (como infarto; véase Capítulo 7). El efecto neto de estas anomalías placentarias es una reducción del área total de intercambio de nutrientes entre los flujos sanguíneos materno y fetal. Resulta muy difícil separar el efecto de estos cambios placentarios del efecto de la reducción del flujo sanguíneo materno hacia la placenta. En algunos casos de enfermedad materna crónica, las modificaciones vasculares en la madre son primarias y los defectos placentarios, secundarios.

Factores genéticos y retraso del crecimiento

Se sabe que ciertos factores genéticos pueden producir CIR. La presencia de casos repetidos de este trastorno en una misma familia indica que el crecimiento anómalo podría proceder de genes recesivos. En los últimos años se ha demostrado que las anomalías cromosómicas estructurales y numéricas están asociadas a casos de retraso del crecimiento fetal. El CIR es más acusado en lactantes con síndrome de Down y muy característico de fetos con síndrome de trisomía 18 (véase Capítulo 8, página 163).

Métodos para valorar el estado fetal

«Al aceptar la protección del útero, el feto también asume el riesgo de enfermedades o malnutrición materna y de ajustes bioquímicos, inmunitarios y hormonales.»

GEORGE W. CORNER, FAMOSO EMBRIÓLOGO NORTEAMERICANO, 1888-1981

La **perinatología** es la rama de la medicina que se ocupa del bienestar del feto y del recién nacido y suele abarcar el período comprendido entre las 26 semanas tras la fecundación y cuatro semanas después del nacimiento. La subespecialidad de *medicina perinatal* combina aspectos de obstetricia y de pediatría. Un feto en su tercer trimestre se puede considerar un *paciente nonato* en el cual se pueden realizar intervenciones diagnósticas y terapéuticas. En la actualidad se dispone de varias técnicas para valorar el estado del feto y realizar un tratamiento prenatal, si fuese necesario. La actividad fetal percibida por la madre o la palpación del médico fueron los primeros indicios para valorar el bienestar fetal. A continuación, se detectaron los latidos cardíacos fetales, en primer lugar mediante auscultación y después mediante monitores electrónicos. Estas técnicas indicaban la existencia de estrés y sufrimiento fetales. Posteriormente se detectaron hormonas gonadotrópicas en la sangre materna. Durante las dos últimas décadas se han puesto a punto numerosas técnicas para valorar el estado del feto. En la actualidad es posible tratar a muchos fetos cuya vida corre peligro.

Amniocentesis diagnóstica

Se trata de un método diagnóstico invasivo prenatal común. Se toma una muestra de líquido amniótico insertando una aguja hueca a través de las paredes abdominal y uterina anteriores de la madre hacia la cavidad amniótica atravesando el corion y el amnios (Figura 6-14*A*). Se conecta a una jeringa y se extrae líquido amniótico. Puesto que existe relativamente poco líquido amniótico antes de la decimocuarta semana después de la FUR, resulta complicado llevar a cabo la amniocentesis antes de ese momento. El volumen de líquido amniótico es de unos 200 ml, de los que es posible extraer con seguridad entre 20 y 30 ml. Este método carece relativamente de riesgos, especialmente cuando lo realiza un médico con experiencia y orientación ecográfica para determinar la posición del feto y de la placenta.

Amniocentesis transabdominal

La amniocentesis constituye una técnica común para detectar trastornos genéticos (p. ej., síndrome de Down). Las indicaciones frecuentes para este método son:

- Edad materna avanzada (38 o más años de edad).
- Nacimiento previo de un hijo con trisomía (como síndrome de Down).
- Anomalía cromosómica en cualquiera de los progenitores (p. ej., una translocación cromosómica; véase Capítulo 8).
- Mujeres portadoras de un trastorno recesivo ligado al cromosoma X (como la *hemofilia*).
- Antecedentes de defectos del tubo neural (DTN) en la familia (p. ej., espina bífida quística; véase Capítulo 18).
- Portadores de trastornos metabólicos congénitos.

Valoración de alfafetoproteína (AFP)

La alfafetoproteína (AFP) es una glicoproteína que se sintetiza en el hígado fetal, saco vitelino e intestino. Aparece en concentraciones elevadas en el suero fetal, alcanzando un máximo 14 semanas después de la FUR. Normalmente pasan al líquido amniótico pequeñas cantidades de esta proteína. En fetos con DTN abiertos escapan grandes cantidades de AFP al líquido amniótico. Los DTN abiertos son lesiones que no están cubiertas por piel. La AFP también entra en el líquido amniótico desde defectos abiertos de la pared abdominal ventral (DPAV), como gastrosquisis y onfalocele (véase Capítulo 12).

AFP y anomalías fetales

La concentración de AFP en el líquido amniótico que rodea a los fetos con DTN abiertos y DPAV es muy alta. Por tanto, es posible detectar la presencia de estas anomalías graves del sistema nervioso central y pared abdominal ventral al medir la concentración de dicha proteína en el líquido amniótico. La concentración de *AFP en el líquido amniótico* se determina mediante inmunoensayo y, cuando se emplea con estudios ecográficos, es posible realizar un diagnóstico prenatal de alrededor del 99% de los fetos con estas deficiencias graves. Cuando un feto presenta un DTN abierto, también es probable que la concentración de AFP sea mayor de lo normal en el suero materno. La *concentración de AFP en el suero materno* (AFPSM) es baja cuando el feto tiene síndrome de Down, trisomía del cromosoma 18 y otras anomalías cromosómicas.

Estudios espectrofotométricos

El estudio del líquido amniótico mediante este método se puede utilizar para valorar el grado de *eritroblastosis fetal*, también denominada enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN). Esta patología es consecuencia de la destrucción de eritrocitos fetales por anticuerpos maternos (véase Capítulo 7).

Biopsia de vellosidades coriónicas (BCV)

Se pueden obtener biopsias de vellosidades coriónicas al insertar una aguja con guía ecográfica a través de las paredes abdominal y uterina de la madre hacia la cavidad uterina (véase Figura 6-14*B*). La BVC también se lleva a cabo de forma transcervical utilizando una guía ecográfica a tiempo real.

Valor diagnóstico de la BVC

La biopsia de vellosidades coriónicas se emplea para detectar anomalías cromosómicas, trastornos metabólicos congénitos y trastornos ligados al cromosoma X. La BVC se puede realizar entre las semanas 10 y 12 de gestación. La tasa de pérdida fetal es de alrededor del 1%, ligeramente mayor al riesgo correspondiente a la amniocentesis. Las publicaciones que indican un aumento del riesgo de defectos de las extremidades tras la BVC son contradictorias. La ventaja principal de la BVC frente a la amniocentesis es que permite disponer de los resultados del análisis cromosómico varias semanas antes que esta última técnica.

Patrones de cromatina sexual

El sexo fetal se puede determinar al observar la presencia o ausencia de cromatina sexual en los núcleos de las células recuperadas del líquido amniótico. Estas pruebas se desarrollaron tras descubrir que la cromatina sexual era visible en el núcleo de células femeninas normales, pero no en las células masculinas normales (Figura 6-15*A* y *B*). Las mujeres con tres cromosomas X (46,XXX) tienen dos masas de cromatina sexual (véase Figura 6-15*C*). Una técnica especial de tinción permite identificar el cromosoma Y en las células recuperadas del líquido amniótico que rodea a un feto varón (véase Figura 6-*15D*). Puede resultar de utilidad *conocer el sexo fetal* para diagnosticar la presencia de diversas enfermedades hereditarias ligadas al sexo, como la *hemofilia* y la distrofia muscular.

Cultivos celulares

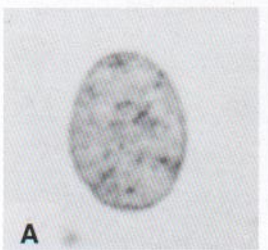
Asimismo, es posible determinar el sexo fetal y las anomalías cromosómicas mediante el estudio de los cromosomas sexuales en cultivo de células fetales obtenidas por amniocentesis. Normalmente, se realizan estos cultivos cuando se sospecha una anomalía como el síndrome de Down. El estudio de cultivos celulares también permite detectar *trastornos metabólicos congénitos* en los fetos. Las deficiencias enzimáticas se pueden determinar al cultivar células obtenidas del líquido amniótico y detectar después la deficiencia enzimática concreta en las células.

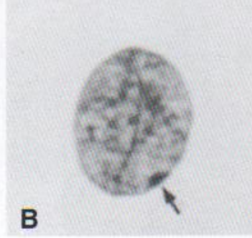
Transfusión fetal intrauterina

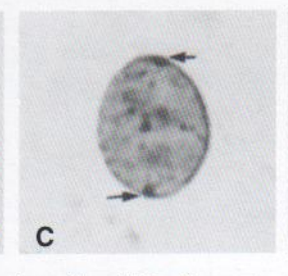
Algunos fetos con *enfermedad hemolítica del recién nacido* (EHRN) se pueden salvar por medio de transfusiones sanguíneas intrauterinas. La sangre se inyecta mediante una aguja insertada en la cavidad peritoneal fetal. A lo largo de un período de 5 a 6 días, la mayor parte de las células sanguíneas inyectadas pasan a la circulación fetal a través del sistema linfático diafragmático. Los recientes adelantos en la *punción del cordón umbilical* por vía percutánea permiten transfundir sangre directamente en el aparato cardiovascular fetal. La necesidad de realizar transfusiones sanguíneas al feto se ha reducido en la actualidad gracias al tratamiento de madres Rh-negativas con fetos Rh-positivos mediante inmunoglobulinas frente a Rh. Por tanto, la *EHRN es relativamente poco común actualmente* debido a que las inmunoglobulinas Rh empleadas evitan la aparición de esta patología del sistema Rh.

Fetoscopia

Se puede observar directamente porciones del cuerpo fetal mediante la utilización de instrumentos fibroscópicos. Es posible recorrer todo el feto buscando anomalías congénitas como labio leporino y defectos de las extremidades. El fetoscopio se suele introducir a través de las paredes abdominal y uterina anteriores en la cavidad amniótica, de forma similar al modo en que se introduce la aguja durante la amniocentesis. Por lo general, la fetoscopia se lleva a cabo entre las semanas 17 y 20 de gestación, pero los nuevos enfoques, como la *embriofetoscopia de diámetro/calibrador delgado* (EDD), permiten detectar ciertas anomalías en el embrión o el feto durante el primer trimestre. Debido al riesgo para el feto en comparación con otros métodos diagnósticos prenatales, la fetoscopia tiene actualmente un número escaso de indicaciones en el diagnóstico prenatal rutinario o tratamiento del feto. Sin embargo, el diagnóstico prenatal de algunos trastornos depende de la disponibilidad de tejidos fetales, como muestras de piel, hígado y músculo.







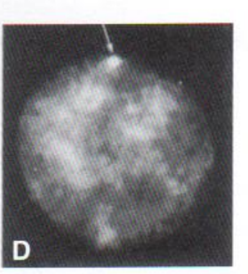


Figura 6 - 15. Núcleos de epitelio bucal teñidos con violeta de cresilato *(A, B* y *C)* y mostaza de quinacrina *(D)* (×2.000). *A,* De un varón normal. No se observa cromatina sexual (cromatina negativa). *B,* De una mujer normal. La flecha indica una masa típica de cromatina sexual (cromatina positiva). *C,* De una mujer con trisomía XXX. Las flechas muestran dos masas de cromatina sexual. *D,* De un varón normal. La flecha indica una masa de cromatina Y en forma de cuerpo intensamente fluorescente. (*A* y *B,* tomada de Moore KL, Barr ML: *Lancet* 2:57, 1955.)



Figura 6 - 16. *A* y *B*, Ecografías tridimensionales de un feto en el tercer trimestre que muestra la cara normal. Las características superficiales se pueden reconocer con claridad. (Cortesía de Dr. Toshiyuki Hata, Department of Perinatology, Kagawa Medical University, Japón.)

Muestreo sanguíneo del cordón umbilical por vía percutánea (MSCUP)

Es posible obtener muestras sanguíneas fetales de los vasos umbilicales para su análisis cromosómico mediante MSCUP. Los estudios ecográficos facilitan la puesta en práctica de este método al definir la localización de los vasos. El MSCUP se utiliza con frecuencia en el análisis cromosómico alrededor de las 20 semanas tras la FUR, cuando la ecografía u otros estudios han mostrado características de una anomalía fetal grave, como la trisomía del cromosoma 13 (véase Capítulo 8).

Ecografía

La ecografía constituye el método principal de evaluación del feto debido a su amplia disponibilidad, reducido coste y ausencia de efectos secundarios conocidos. Se pueden visualizar el saco coriónico (gestacional) y sus contenidos mediante ecografía durante los períodos embrionario y fetal. También es posible determinar el tamaño placentario y fetal, los embarazos múltiples, las anomalías de la forma placentaria y las presentaciones anómalas. Las *pruebas ecográficas* aportan mediciones precisas del diámetro biparietal (DBP) del cráneo fetal, a partir de las cuales se pueden realizar estimaciones aproximadas de la edad y longitud fetales. Las Figuras 6-12 y 6-16 ilustran cómo se pueden visualizar los detalles del feto. Asimismo, los estudios ecográficos son de utilidad en el diagnóstico de embarazos anómalos en fases muy tempranas. Los rápidos adelantos en la ecografía la han convertido en una herramienta de gran importancia en el diagnóstico prenatal de las anomalías fetales, como la meroanencefalia (anencefalia), hidrocefalia, microcefalia, ascitis fetal y agenesia renal.

Tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM)

Cuando se está programando el tratamiento fetal, se pueden utilizar la TC y la RM con el fin de obtener más información acerca de una anomalía detectada en imágenes

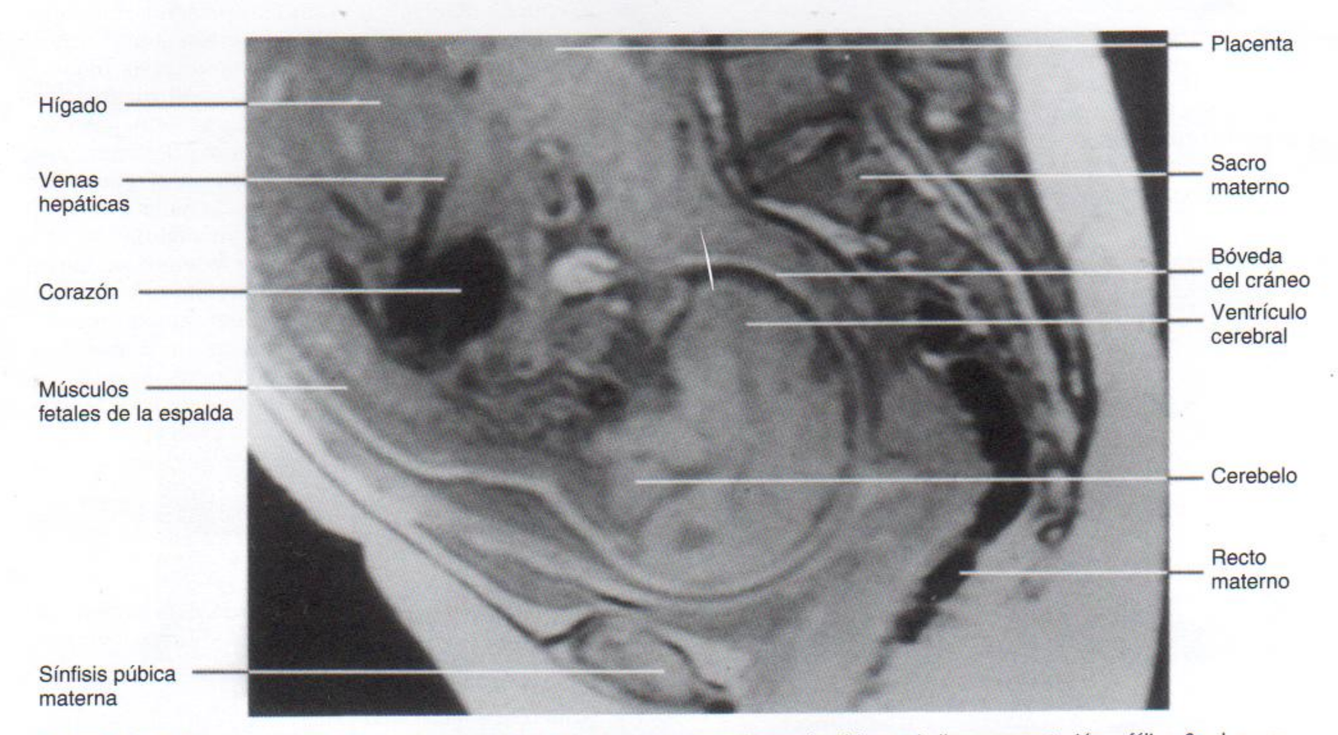


Figura 6 - 17. Resonancia magnética (RM) sagital de la pelvis de una mujer embarazada. El feto se halla en presentación cefálica. Se observan adecuadamente encéfalo, corazón, hígado, venas hepáticas y también placenta. (Cortesía de la Dra. Shirley McCarthy, Director of MRI, Department of Diagnostic Radiology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut.)

ecográficas. En la actualidad, entre las desventajas de la RM se encuentran su elevado coste, los planos de corte fijos y la limitación de la resolución fetal (Figura 6-17). La TC resulta de utilidad para diferenciar entre gemelos monoamnióticos y diamnióticos, es decir, en uno o dos sacos amnióticos (véase Capítulo 7), lo que es importante para la atención del embarazo debido a que la mortalidad perinatal de los gemelos monoamnióticos es elevada, con un riesgo de muerte situado entre el 30% y el 50%.

Amniografía y fetografía

En estas técnicas, se inyecta una sustancia radiopaca en la cavidad amniótica para delimitar el saco amniótico y las características externas del feto. En la amniografía se utiliza un medio de contraste hidrosoluble, mientras que para la fetografía se inyecta un medio de contraste liposoluble. Al parecer, el unto sebáceo absorbe este último medio. Estos métodos comportan un aumento del riesgo de rotura prematura de las membranas y de parto antes de término. Al igual que la fetoscopia, estas intervenciones han sido sustituidas en mayor o menor medida por técnicas de la imagen no invasivas de alta resolución, que permiten obtener una definición más precisa de las estructuras fetales.

Vigilancia fetal

La vigilancia continua del ritmo cardíaco fetal en embarazos de alto riesgo es una práctica rutinaria que aporta información acerca de la oxigenación del feto. El sufrimiento fetal, indicado por ejemplo por un ritmo cardíaco anómalo, sugiere que el feto se encuentra en peligro.

Sufrimiento fetal

Existen diversas causas de sufrimiento fetal, como enfermedades maternas que reducen el transporte de oxígeno al feto (como la cardiopatía cianógena). El método externo de vigilancia emplea transductores situados en el abdomen de la madre. Por ejemplo, un transductor ecográfico recoge ondas sonoras de alta frecuencia que reflejan la acción mecánica del corazón fetal.

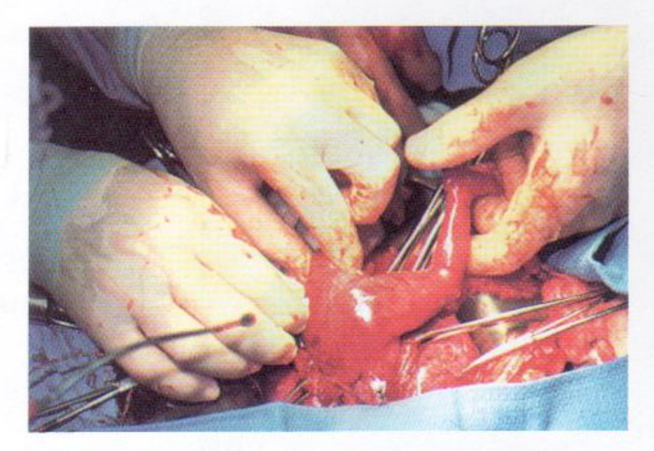


Figura 6 - 18. Feto de 21 semanas sometido a ureterostomías bilaterales (establecimiento de aberturas externas de los uréteres hacia la vejiga urinaria). (Tomado de Harrison MR, Globus MS, Filly RA (eds.): *The Unborn Patient. Prenatal Diagnosis and Treatment,* 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1994.)

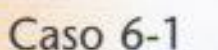
Resumen del período fetal

El período fetal comienza nueve semanas después de la fecundación (11 semanas después de la FUR) y finaliza en el nacimiento. Se caracteriza por el rápido crecimiento corporal y la diferenciación de tejidos y sistemas de órganos. Un cambio evidente que sucede durante esta fase es la relativa ralentización del crecimiento de la cabeza en comparación con el del resto del organismo. A comienzos de la semana 20 aparecen el lanugo y el cabello de la cabeza y la piel se recubre de unto sebáceo. Los párpados están cerrados durante la mayor parte del período fetal, pero comienzan a abrirse de nuevo alrededor de las 26 semanas. En este momento, el feto suele ser capaz de sobrevivir fuera del útero, principalmente debido a la madurez de su aparato respiratorio. Hasta transcurridas unas 30 semanas, el aspecto del feto es rojizo y arrugado debido a su delgada piel y a la ausencia relativa de grasa subcutánea. Normalmente, la grasa se forma rápidamente durante las últimas seis a ocho semanas, otorgando al feto un aspecto rollizo y liso. Este período terminal («finalización») se dedica sobre todo a formar tejidos y preparar a los sistemas implicados en la transición del ambiente intrauterino al extrauterino, fundamentalmente los aparatos respiratorio y cardiovascular. Los cambios que se producen durante el período fetal no son tan llamativos como los que se registran en el transcurso del período embrionario, pero su importancia es grande. El feto es menos vulnerable frente a agentes teratogénicos, como fármacos, virus y radiación, aunque estos agentes pueden interferir con el crecimiento y el desarrollo funcional normal, especialmente del encéfalo y los ojos (véase Capítulo 8).

Se dispone de diversas técnicas para valorar el estado del feto y diagnosticar ciertas enfermedades y anomalías del desarrollo antes del nacimiento. En la actualidad, el médico puede determinar si un feto presenta o no una patología o anomalía congénita determinada con distintos métodos diagnósticos, como la amniocentesis, la biopsia de vellosidades coriónicas y la ecografía. El diagnóstico prenatal se puede realizar de forma suficientemente precoz para permitir la interrupción temprana del embarazo si se decide hacerlo, por ejemplo, cuando se diagnostican anomalías graves incompatibles con la vida posnatal (p. ej., ausencia de la mayor parte del encéfalo).

En algunos casos seleccionados se pueden administrar tratamiento a fetos, como la administración de fármacos para corregir la arritmia cardíaca o trastornos del tiroides. También es posible llevar a cabo una corrección quirúrgica de algunas anomalías congénitas en el útero (Figura 6-18) (como en fetos con uréteres que no se abren a la vejiga).

Problemas con orientación clínica



Caso 6-1

Se programó a una mujer con un embarazo de 20 semanas de alto riesgo para repetir una cesárea. Su médico quería determinar la FPP.

- ¿Cómo se establecería la FPP?
- ¿Cuándo sería probable inducir el trabajo de parto?
- ¿Cómo se podría realizar?

Caso 6-2

Una mujer de 44 años embarazada estaba preocupada por la posibilidad de que su feto presentase anomalías congénitas importantes.

- ¿Cómo se podría conocer el estado del feto?
- ¿Qué anomalía cromosómica sería más problable encontrar?
- ¿Qué otras anomalías cromosómicas se podrían detectar?
- Si tuviera relevancia clínica, ¿cómo se podría establecer el sexo del feto en una familia que se sabe presenta hemofilia o distrofia muscular?

Caso 6-3

Una mujer de 19 años de edad que se encuentra en el segundo trimestre de gestación preguntó al médico si su feto era vulnerable frente a «medicamentos sin receta médica» y drogas ilegales. También se informó sobre el efecto de su alcoholismo y su tabaquismo intensos en el feto.

- ¿Qué le comentaría el médico?

Caso 6-4

Un estudio ecográfico de una mujer embarazada reveló un CIR.

- ¿Qué factores pueden causar CIR? Analícelos.
- ¿Qué factores puede eliminar la madre?

Caso 6-5

Una mujer en el primer trimestre de su embarazo que se iba a someter a una amniocentesis comentó su preocupación sobre un aborto y la posibilidad de lesionar al feto.

- ¿Cuál es el riesgo de estas complicaciones?
- ¿Qué procedimientos se utilizan para reducir al mínimo estos riesgos?
- ¿Qué otras técnicas se podrían utilizar para obtener células para estudio cromosómico?
- ¿Qué significa el acrónimo «MPSCU»?
- Describa cómo se ejecuta y el modo en que se utiliza esta técnica para valorar el estado de un feto.

Caso 6-6

Se le indicó a una mujer embarazada que se le iba a practicar una prueba de AFP con el fin de determinar si existían anomalías fetales.

- ¿Qué tipos de anomalías fetales se pueden detectar mediante la valoración de alfafetoproteína (AFP) en suero materno? Explíquelas.
- ¿Qué importancia tienen las concentraciones altas y bajas de AFP?

El análisis de estos problemas aparece al final del libro.

Bibliografía y lecturas recomendadas

ACOG (ACOG Committee on Practice Bulletin). Intrauterine growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet 72*:85, 2001.

Beamer LC: Fetal nuchal translucency. *JOGNN 30*:376, 2001.

Bernstein IM, Blake K, Wall B, Badger GJ: Evidence that normal fetal growth can be noncontinuous. *J Maternal-Fetal Med 4*:197, 1995.

Birnholz JC: The development of human fetal eye movement patterns. *Science 213*:679, 1981.

Carvalho MHB, Brizot ML, Lopes LM, et al: Detection of fetal abnormalities at the 11–14 week ultrasound scan. *Prenat Diagn 22*:1, 2002.

Doubilet PM, Benson CB, Callen PW: Ultrasound evaluation of normal fetal anatomy. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Evans JA, Hamerton JL: Limb defects and chorionic villus sampling. *Lancet 347*:484, 1996.

Filly RA: Sonographic anatomy of the normal fetus. *In* Harrison MR, Evans MI, Adzick NS, et al (eds): *The Unborn Patient. Prenatal Diagnosis and Treatment*, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001.

Goldberg JD, Norton ME: Genetics and prenatal diagnosis. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Harman CR (ed): *Invasive Fetal Testing and Treatment*. Boston, Blackwell Scientific Publications, 1995.

Harrison MR, Evans MI, Adzick NS, et al (eds): *The Unborn Patient. Prenatal Diagnosis and Treatment*, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001.

Hinrichsen KV (ed): *Humanembryologie*. Berlin, Springer-Verlag, 1990.

Kalousek DK, Fitch N, Paradice BA: *Pathology of the Human Embryo and Previable Fetus. An Atlas*. New York, Springer-Verlag, 1990.

La Pine TR, Jackson JC, Bennett FC: Outcome of infants weighing less than 800 grams at birth: 15 years' experience. *Pediatrics 96*:479, 1995.

Laing FC, Frates MC: Ultrasound evaluation during the first trimester of pregnancy. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Lyons EA, Levi CS: *Ultrasound of the normal first trimester of pregnancy*. Syllabus: Special Course Ultrasound. Radiological Society of North America, 1991.

Manning FA: *Fetal Medicine. Principles and Practice*. Norwalk, Appleton & Lange, 1995.

Muraskas JK, Myers TF, Lambert GH, Anderson CL: Intact survival of a 280-g infant: an extreme case of growth retardation with normal cognitive development at two years of age. *Acta Paediatr (Suppl) 382*:16, 1992.

Nava S, Bocconi L, Zuliani G, et al: Aspects of fetal physiology from 18 to 37 weeks' gestation as assessed by blood sampling. *Obstet Gynecol 87*:975, 1996.

Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF: *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. Philadelphia, WB Saunders, 2001.

O'Rahilly R, Müller F: *Development Stages in Human Embryos*. Publication 637. Washington, Carnegie Institution of Washington, 1987.

Persaud TVN: *Environmental Causes of Human Birth Defects*. Springfield, Charles C Thomas, 1990.

Robinson JS: Fetal growth and development. *In* Chamberlain G (ed): *Turnbull's Obstetrics*, 2nd ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1995.

Sawin SW, Morgan MA: Dating of pregnancy by trimesters: a review and reappraisal. *Obstet Gynecol Surv 51*:261, 1996.

Schats R, Van Os HC, Jansen CAM, Wladimiroff JW: The crown-rump length in early human pregnancy: a reappraisal. *Br J Obstet Gynaecol 98*:460, 1991.

Skupsi DW, Wolf CFW, Bussel JB: Fetal transfusion therapy. *Obstet Gynecol Surv 51*:181, 1996.

Spence WC, Maddalena A, Demers DB, et al: Molecular analysis of the RHD genotype in fetuses at risk for RHD hemolytic disease. *Obstet Gynecol 85*:296, 1995.

Streeter GL: Weight, sitting height, head size, foot length and menstrual age of the human embryo. *Contrib Embryol Carnegie Inst 11*:143, 1920.

Vohr BR (ed): Outcome of the very low birth weight infant. *Clin Perinatol 27*:1, 2000.

Wilton L: Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in early human embryo: a review. *Prenat Diagn 22*:512, 2002.

Wood NS, Marlow N, Costeloe K, et al: Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. *N Engl J Med 342*:378, 2000.



7

Placenta y membranas fetales

La parte fetal de la placenta y de las membranas fetales (anejos del desarrollo) separan el feto del endometrio uterino. A través de la placenta se produce un intercambio de sustancias (como nutrientes y oxígeno) entre los torrentes circulatorios materno y fetal. Los vasos del cordón umbilical conectan la circulación placentaria a la fetal. El corion, amnios, saco vitelino y alantoides constituyen las membranas fetales. Se desarrollan a partir del cigoto, pero no participan en la formación del embrión ni del feto, excepto algunas porciones del saco vitelino y alantoides. Una parte del saco vitelino se incorpora al embrión como el primordio del intestino primitivo. El alantoides forma un cordón fibroso conocido como uraco en el feto y el ligamento umbilical medio en el adulto. Se extiende desde el vértice de la vejiga urinaria hasta el ombligo.

Placenta

La placenta es el lugar principal de intercambio de nutrientes y de gases entre la madre y el feto. La placenta es un **órgano fetomaterno** que tiene dos componentes:

- una **porción fetal** que se desarrolla a partir del saco coriónico
- una **porción materna** que procede del endometrio

La placenta y el cordón umbilical constituyen un *sistema de transporte* de sustancias entre la madre y el feto. Los nutrientes y el oxígeno pasan de la sangre materna a través de la placenta a la sangre fetal, mientras que los productos de desecho y el dióxido de carbono circulan en sentido contrario. La placenta y las membranas fetales realizan las siguientes funciones y actividades:

- protección
- nutrición
- respiración
- excreción
- producción de hormonas

Al nacer se expulsan la placenta y las membranas fetales del útero en el *alumbramiento.*

Decidua

La decidua (L. *deciduus,* desprendimiento) se refiere al *endometrio grávido,* la capa funcional del endometrio en una mujer embarazada. El término *decidua* es adecuado, porque esta parte del endometrio se separa («se desprende») del resto del útero después del *parto* (nacimiento).

Las **tres regiones de la decidua** se denominan según su relación con el lecho de implantación (Figura 7-1):

- la **decidua basal** es el componente de la decidua en la profundidad del producto de la concepción que forma la porción materna de la placenta
- la **decidua capsular** es la parte superficial de la decidua que recubre al producto de la concepción
- la **decidua parietal** se aplica al resto de la decidua

Como respuesta a las concentraciones crecientes de progesterona en la sangre materna, las células del tejido conjuntivo de la decidua aumentan de tamaño para formar **células deciduales** de tinción pálida. Estas células crecen a medida que se acumula glucógeno y lípidos en su citoplasma. Las modificaciones celulares y cardiovasculares que acontecen en el endometrio al implantarse el blastocisto constituyen la **reacción decidual.** Un gran número de células deciduales degenera en la proximidad del saco coriónico en la región del *sincitiotrofoblasto* y, junto con la sangre materna y las secreciones uterinas, suponen una rica fuente de nutrientes para el embrión. Se desconoce la importancia real de las células deciduales, pero también se ha sugerido que protegen al tejido materno frente a la invasión incontrolada por parte del sincitiotrofoblasto y que podrían participar en la producción hormonal. Las regiones deciduales, que se pueden reconocer con claridad en la *ecografía,* son importantes en el diagnóstico del embarazo precoz.

Desarrollo de la placenta

Las descripciones previas del desarrollo fetal inicial describían la rápida proliferación del trofoblasto, así como el desarrollo del saco coriónico y las vellosidades coriónicas (véanse Capítulos 3 y 4). Hacia el final de la tercera semana se han establecido las organizaciones anatómicas necesarias para los intercambios fisiológicos entre la madre y su embrión. A finales de la cuarta semana se forma una compleja red vascular en la placenta que facilita los intercambios maternoembrionarios de gases, nutrientes y productos metabólicos de desecho.

Las vellosidades coriónicas recubren todo el saco coriónico hasta el comienzo de la octava semana (Figuras 7-1*C*, 7-2 y 7-3). A medida que crece este saco, las vellosidades asociadas a la decidua capsular se comprimen, reduciendo su riego. Estas vellosidades degeneran enseguida (véanse Figuras 7-1*D* y 7-3*B*) y originan una zona desnuda relativamente avascular, el **corion liso** (L. *chorion laeve*). A medida que desaparecen las vellosidades, las asociadas a la decidua basal aumentan en número, se ramifican abundantemente y aumentan de tamaño. Esta parte tupida del saco coriónico se conoce como **corion velloso** (L. *chorion frondosum,* Figura 7-4).

Ecografía del saco coriónico (gestacional)

El tamaño del saco coriónico es útil para determinar la *edad gestacional* del embrión en pacientes con antecedentes menstruales inciertos. El saco coriónico inicial está lleno de *líquido coriónico* debido a que el saco amniótico que contiene al embrión y el saco vitelino son relativamente pequeños (véase Figura 7-1*C*). El crecimiento del saco coriónico es muy rápido entre la quinta y décima semanas. Los ecógrafos modernos, especialmente los aparatos dotados de transductores intravaginales, pueden detectar el saco coriónico, o saco gestacional, cuando tiene un *diámetro medio del saco* (DMS) de 2 a 3 mm (Figura 7-5). Los sacos coriónicos con este diámetro indican que la edad gestacional es de 4 semanas y 3 a 4 días; es decir, unos 18 días después de la fecundación.

El útero, el saco coriónico y la placenta crecen a medida que lo hace el embrión y, posteriormente, el feto. El aumento de tamaño y de grosor de la placenta continúa de forma rápida hasta que el feto tiene alrededor de

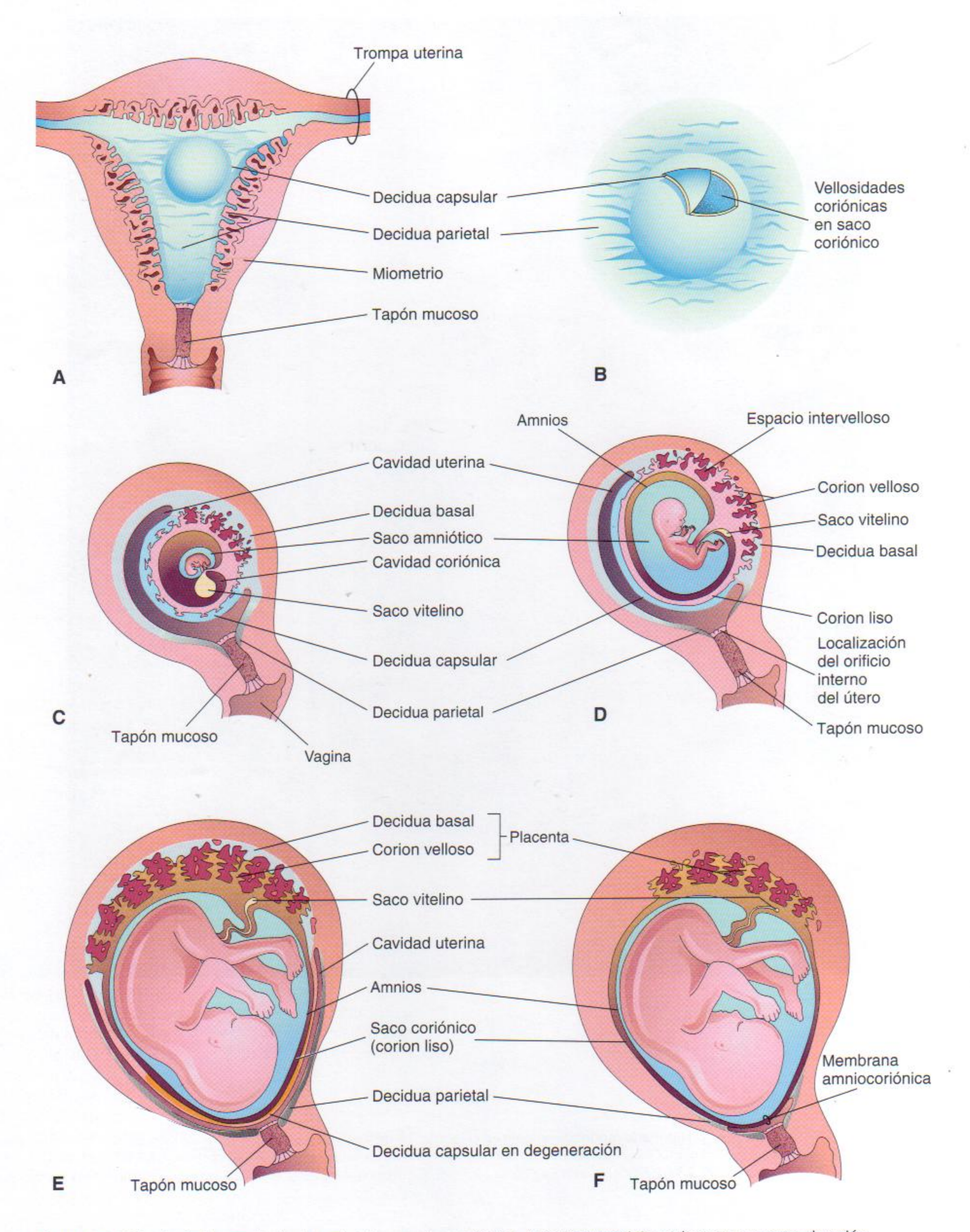


Figura 7 - 1. Dibujos del desarrollo de placenta y las membranas fetales. *A,* Corte coronal de un útero que muestra elevación de la decidua capsular por expansión del saco coriónico de un embrión de cuatro semanas implantado en el endometrio de la pared posterior. *B,* Dibujo aumentado del lecho de implantación. Las vellosidades coriónicas se expusieron al hacer una abertura en la decidua capsular. *C* a *F,* Cortes sagitales del útero en gestación de la quinta a la vigesimosegunda semanas, que muestran el cambio de las relaciones de las membranas fetales con la decidua. En *F,* amnios y corion se han fusionado entre sí y con la decidua parietal, obliterando así la cavidad uterina. Obsérvese en *D* a *F* que las vellosidades coriónicas sólo persisten donde el corion se asocia a la decidua basal.

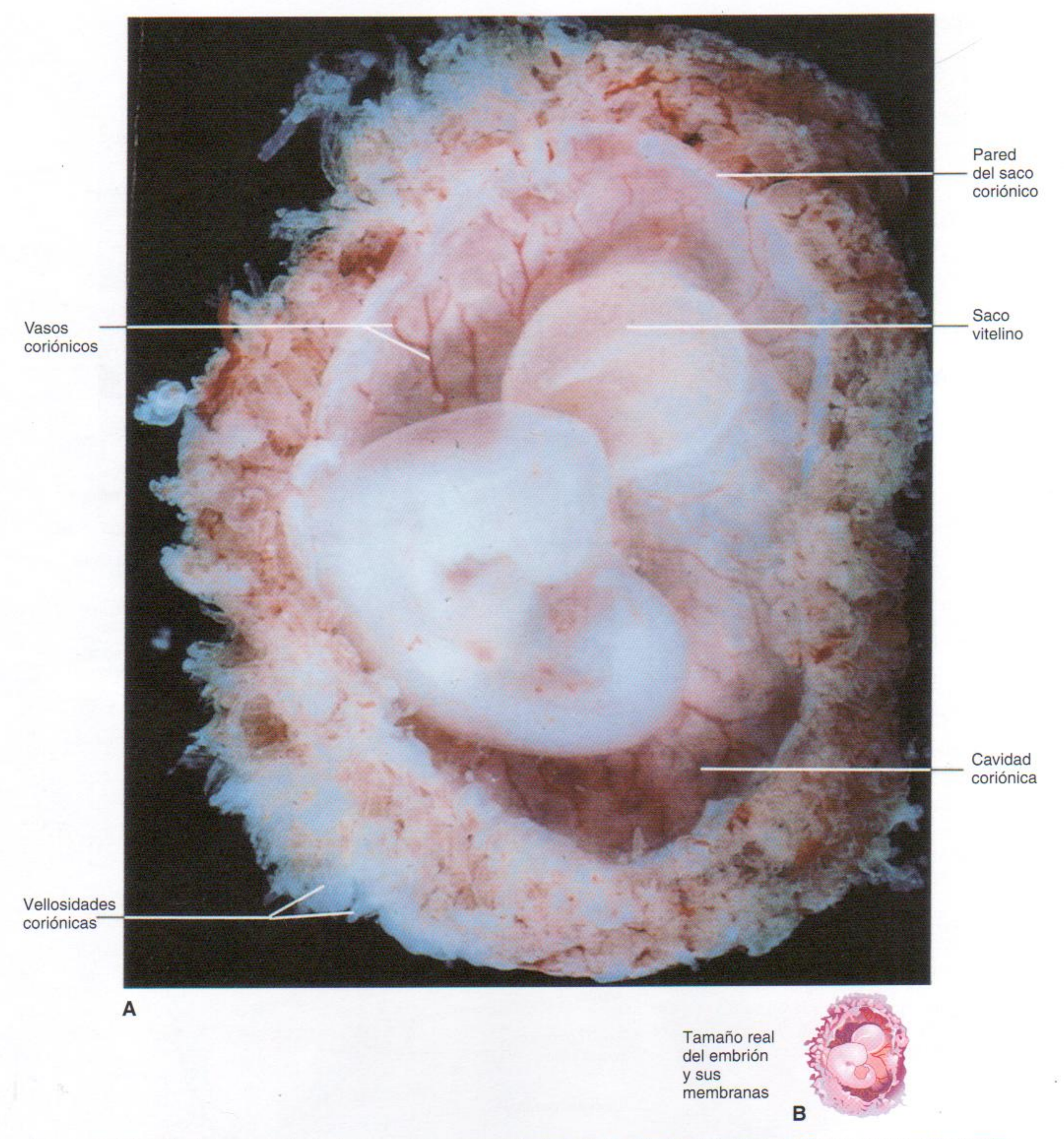
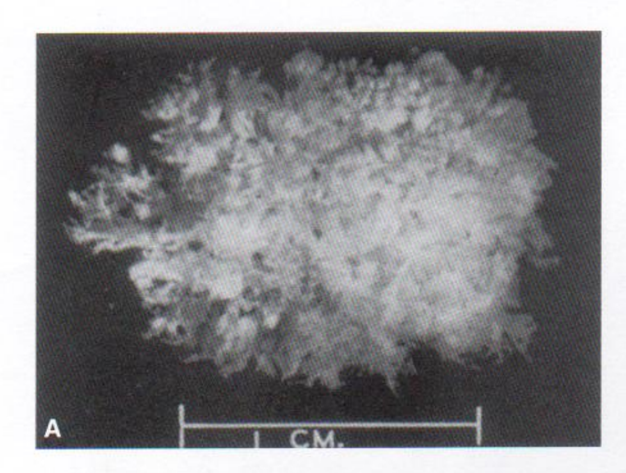


Figura 7-2. A, Vista lateral de un embrión abortado espontáneamente en el estadio 14 de Carnegie, alrededor de los 32 días. Se han abierto los sacos coriónico y amniótico para mostrar el embrión. Obsérvese el gran tamaño del saco vitelino en esta etapa. (Tomado de Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embryology,* 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2000.) *B*, Esquema que muestra el tamaño real del embrión y sus membranas.

18 semanas (20 semanas de gestación). La placenta desarrollada plenamente recubre entre el 15% y el 30% de la decidua y pesa aproximadamente una sexta parte del feto. La placenta se compone de dos porciones (Figuras 7-1*E* y *F* y 7-6):

- La **parte fetal de la placenta** está formada por el *corion velloso*. Las vellosidades coriónicas que salen de éste se proyectan hacia el *espacio intervelloso* que contiene sangre materna.
- La **parte materna de la placenta** está compuesta por la *decidua basal*, la parte de la decidua relacionada con el componente fetal de la placenta. Hacia el final del cuarto mes, la decidua basal ha sido casi completamente sustituida por la porción fetal de la placenta.



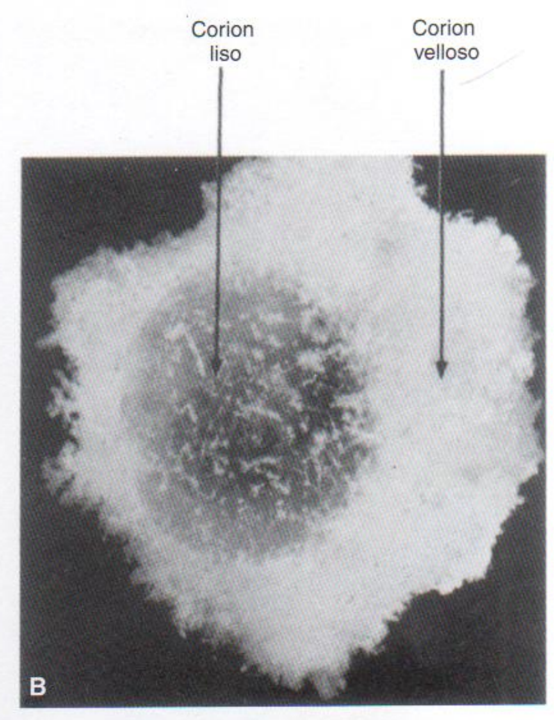


Figura 7 - 3. Fotografías de sacos coriónicos humanos de abortos espontáneos. *A,* 21 días. El saco está totalmente recubierto de vellosidades coriónicas (×4). *B,* Ocho semanas (tamaño real). A medida que la decidua capsular se estira y reduce su grosor, de manera gradual degeneran y desaparecen las vellosidades coriónicas de la parte correspondiente del saco coriónico, dejando un corion liso. El corion velloso restante forma la parte fetal de la placenta. (Tomado de Potter EL, Craig JM: *Pathology of the Fetus and the Infant,* 3.ª ed. Copyright 1975 by Year Book Medical Publishers, Chicago, EE.UU.)

Unión fetomaterna

La parte fetal de la placenta (corion velloso) está unida a la porción materna (decidua basal) a través del **escudo citotrofoblástico,** una capa externa de células trofoblásticas situadas en la superficie materna de la placenta (Figura 7-7). Las **vellosidades coriónicas** se unen firmemente a la decidua basal a través del escudo citotrofoblástico y fijan el **saco coriónico** a la decidua basal. Las arterias y venas endometriales pasan libremente a través de hendiduras del escudo y se abren hacia el espacio intervelloso.

La **forma de la placenta** depende del área persistente de vellosidades coriónicas (véase Figura 7-1*F*). Normalmente se trata de una zona circular, que otorga forma de disco a la placenta. A medida que las vellosidades coriónicas invaden la decidua basal, el tejido decidual se erosiona para aumentar el espacio intervelloso. Esta erosión produce varias zonas de tejido decidual en forma de cuña, los **tabiques placentarios,** que se proyectan hacia la **placa coriónica,** la parte de pared coriónica relacionada con la placenta (véase Figura 7-7). Los tabiques placentarios dividen la parte fetal de la placenta en regiones convexas irregulares, los **cotiledones** (véase Figura 7-4). Cada cotiledón está formado por dos o más vellosidades primarias y sus múltiples vellosidades ramificadas (Figura 7-8*A*). Al finalizar el cuarto mes, la decidua basal ha sido casi completamente sustituida por los cotiledones. La expresión del factor de transcripción *Gcm1 (glial cells missing-1)* en las células madre trofoblásticas regula el proceso de ramificación de las vellosidades primarias para formar el sistema vascular de la placenta.

La **decidua capsular,** la capa de decidua que recubre el saco coriónico implantado, forma una cápsula sobre la superficie externa del saco (véase Figura 7-1*A* a *D*). A medida que el producto de la concepción crece, la decidua capsular se abulta hacia la cavidad uterina y se atenúa considerablemente. Finalmente, la decidua capsular entra en contacto con la decidua parietal, con la que se fusiona, y rellena lentamente la cavidad uterina (véase Figura 7-1*E* y *F*). Hacia las semanas 22-24, la disminución del riesgo sanguíneo de la decidua capsular origina su degradación y desaparición. Después de ésta, la parte lisa del saco coriónico se fusiona con la decidua parietal. Esta fusión puede ser independiente y suele producirse cuando la sangre escapa del espacio intervelloso (véase Figura 7-6). La acumulación de sangre *(hematoma)* empuja a la membrana coriónica y la separa de la decidua parietal, estableciendo de ese modo el espacio potencial de la cavidad uterina.

Espacio intervelloso

El espacio intervelloso que contiene sangre materna procede de las lagunas que se formaron en el sincitiotrofoblasto durante la segunda semana del desarrollo (véase Capítulo 3). Este espacio grande lleno de sangre es consecuencia de la unión y crecimiento de las *redes lacunares.* Los **tabiques placentarios** dividen el espacio intervelloso de la placenta en compartimientos; no obstante, existe comunicación libre entre ellos debido a que los tabiques no llegan a la **placa coriónica** (véase Figura 7-7).

La sangre materna penetra en el espacio intervelloso a través de las **arterias endometriales espirales** de la decidua basal (véanse Figuras 7-6 y 7-7). Las arterias espirales pasan a través de hendiduras del escudo citotrofoblástico y vierten sangre en el espacio intervelloso. Este

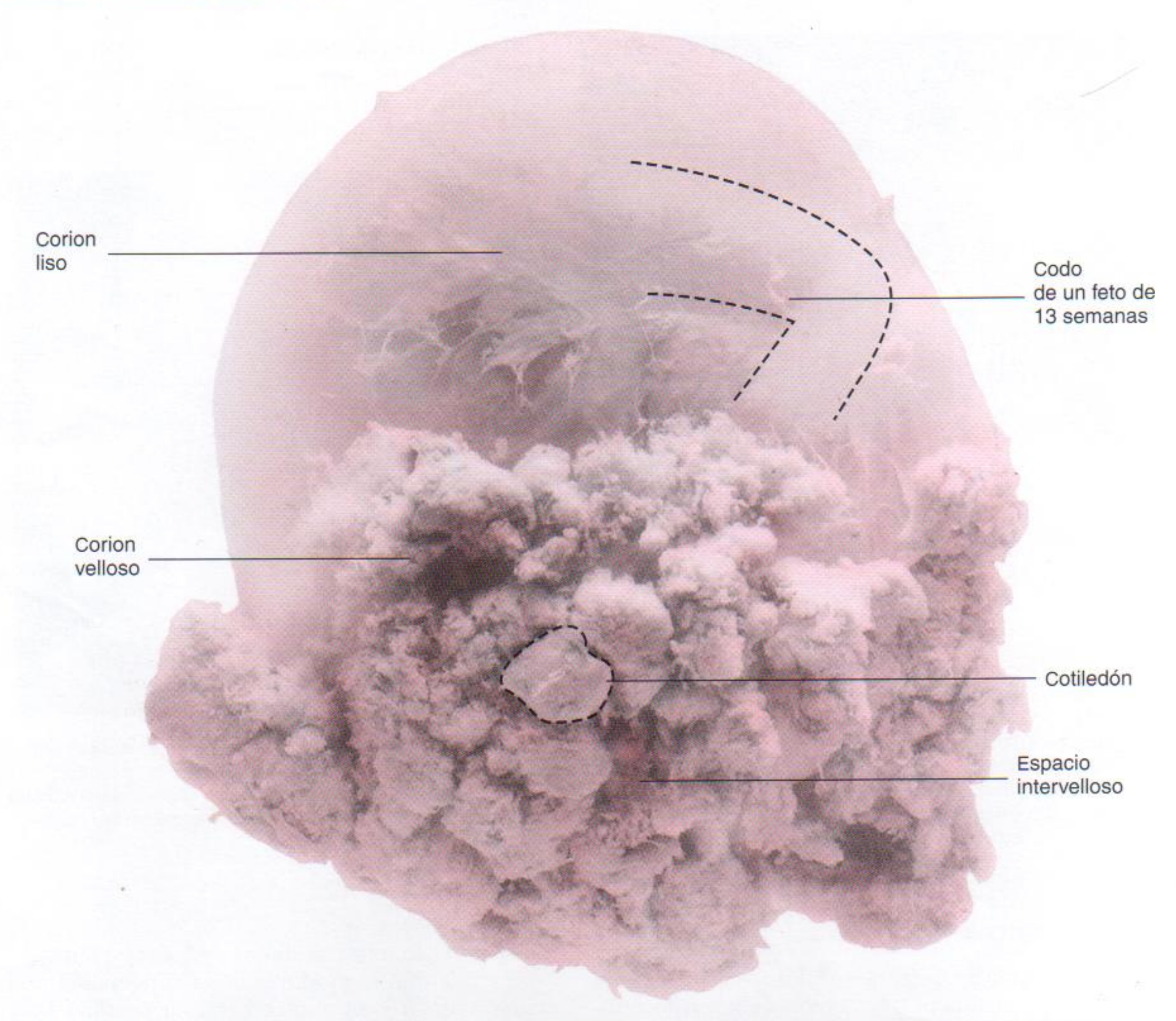


Figura 7 - 4. Fotografía de un saco coriónico humano que contiene un feto de 13 semanas de edad. El corion liso se formó cuando degeneraron y desaparecieron las vellosidades coriónicas de esta zona del saco coriónico. El corion velloso se localiza donde persisten las vellosidades coriónicas y forman la parte fetal de la placenta. *In situ,* los cotiledones estaban unidos a la decidua basal y el espacio intervelloso se encontraba lleno de sangre materna. (Tomado de Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embriology,* 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2000.)

gran espacio es drenado por las venas endometriales, que también penetran en el escudo citotrofoblástico. Las venas endometriales se encuentran en toda la superficie de la decidua basal. Las numerosas **vellosidades coriónicas secundarias,** que surgen de las vellosidades primarias, son bañadas continuamente por sangre materna que circula a través del espacio intervelloso. La sangre lleva el oxígeno y las sustancias nutritivas necesarias para el crecimiento y desarrollo fetales. La sangre materna también contiene productos de desecho, como dióxido de carbono, sales y productos del metabolismo proteico.

Membrana aminocoriónica

El saco amniótico aumenta de tamaño con mayor rapidez que el saco coriónico. Como consecuencia de ello, el amnios y el corion liso pronto se unen para formar la membrana amniocoriónica (véanse Figuras 7-6 y 7-7). Esta membrana compuesta se fusiona con la decidua capsular y, tras la desaparición de esta última, se adhiere a la decidua parietal (véase Figura 7-1*F*). *Se trata de la membrana amniocoriónica que se rompe durante el parto.* La rotura prematura de esta membrana es la causa más común de parto prematuro. Cuando la membrana se rompe, el líquido amniótico escapa a través del cuello cervical y la vagina hacia el exterior.

Circulación placentaria

Las **vellosidades coriónicas secundarias** de la placenta proporcionan un área de superficie grande en la que se intercambian materiales a través de la delgadísima **membrana placentaria** («barrera»), interpuesta entre las circulaciones fetal y materna (véanse Figuras 7-7 y 7-8). Se cree que el intercambio principal de material entre la madre y el feto tiene lugar a través de las numerosas *vellosidades secundarias* que surgen de las *vellosidades primarias.* Las circulaciones del feto y de la madre se encuentran separadas por la membrana placentaria formada por tejidos extrafetales (véase Figura 7-8*B* y *C*).

Circulación placentaria fetal

La sangre con poco oxígeno sale del feto y pasa a la placenta a través de las **arterias umbilicales.** En el lugar de unión del cordón a la placenta, estas arterias se dividen en



Figura 7 - 5. Ecografía de un saco coriónico (gestacional) temprano que muestra cómo se mide el diámetro medio de un saco (DMS). El DMS se determina sumando las tres dimensiones ortogonales del saco coriónico y dividiéndolas por 3. (Tomado de Laing FC, Frates MC: Ultrasound evaluation during the first trimester of pregnancy. En Callen PW (ed.): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology,* 4.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2000.)

varias **arterias coriónicas** de disposición radial que se ramifican libremente en la placa coriónica antes de penetrar en las vellosidades coriónicas (véase Figura 7-7). Los vasos sanguíneos forman un amplio **sistema arteriocapilarvenoso** en las vellosidades coriónicas (véase Figura 7-8*A*), que lleva sangre fetal muy cerca de la materna. Este sistema proporciona un área muy grande de intercambio de productos metabólicos y gaseosos entre los torrentes circulatorios materno y fetal. *Normalmente no se mezclan la sangre fetal y la materna*; sin embargo, a veces pueden pasar cantidades muy pequeñas de sangre fetal a la circulación materna cuando aparecen defectos diminutos en la membrana placentaria. La sangre fetal bien oxigenada de los capilares fetales pasa a venas de pared delgada que siguen a las arterias coriónicas hasta el sitio de unión del cordón umbilical, donde convergen para originar la **vena umbilical.** Este vaso de gran tamaño porta sangre enriquecida en oxígeno hasta el feto (véase Figura 7-7).

Circulación placentaria materna

La sangre materna del espacio intervelloso se encuentra temporalmente fuera del sistema circulatorio materno. Penetra en dicho espacio a través de 80 a 100 **arterias endometriales espirales** de la decidua basal. Estos vasos vierten sangre en el espacio intervelloso a través de hendiduras del escudo citotrofoblástico. El flujo sanguíneo de las citadas arterias es pulsátil y la circulación materna lo impul-

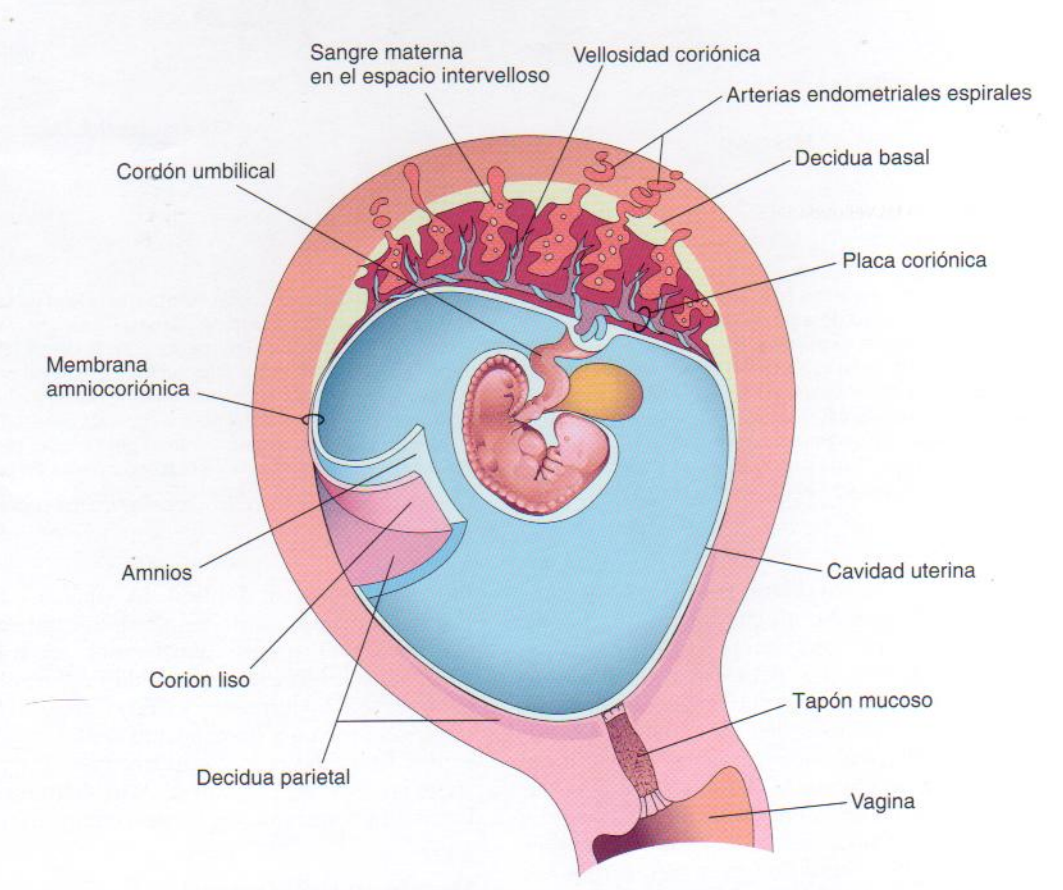


Figura 7 - 6. Dibujo del corte sagital de un útero gestante a las cuatro semanas que muestra la relación de las membranas fetales entre sí, así como con la decidua y el embrión. Se han cortado y reflejado el amnios y el corion liso para mostrar su relación mutua y con la decidua parietal.

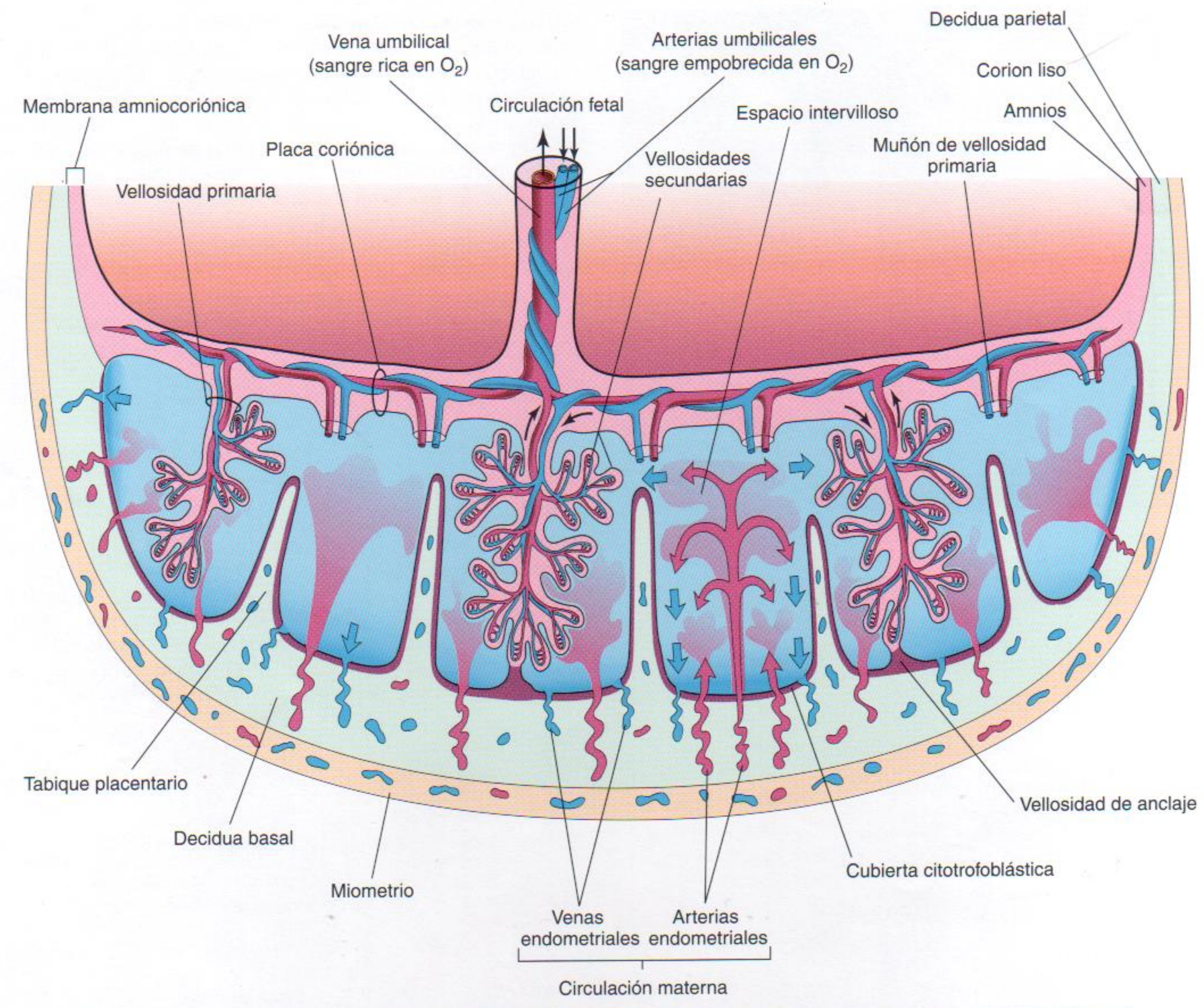


Figura 7 - 7. Esquema de un corte transversal de una placenta a término que muestra: 1) relación de corion velloso (parte fetal de la placenta) con la decidua basal (parte materna de la placenta), 2) circulación placentaria fetal y 3) circulación placentaria materna. La sangre materna fluye hacia el espacio intervelloso en brotes en forma de embudo de las arterias endometriales espirales y realiza un intercambio con la sangre fetal a medida que la sangre materna pasa alrededor de las vellosidades secundarias. A través de ellas se lleva a cabo el principal intercambio de material entre madre y embrión/feto. La sangre arterial que penetra desplaza la sangre venosa hacia el espacio intervelloso en las venas endometriales, que se diseminan en la totalidad de la superficie de la decidua basal. Obsérvese que las arterias umbilicales llevan sangre fetal poco oxigenada (en azul) a la placenta y que la vena umbilical lleva sangre oxigenada (en rojo) al feto. Obsérvese que los cotiledones están separados entre sí por tabiques placentarios, que son proyecciones de la decidua basal. Cada cotiledón se compone de dos o más vellosidades primarias y de numerosas secundarias. En este dibujo tan sólo se muestra una vellosidad primaria en cada cotiledón, pero se indican los muñones de aquellas que se quitaron.

sa en movimientos tipo chorro (véase Figura 7-7). La sangre que entra tiene una presión mucho mayor que la que se halla en el espacio intervelloso y brota hacia la **placa coriónica** que constituye el «techo» del espacio intervelloso. A medida que se disipa la presión, la sangre fluye lentamente alrededor de las vellosidades secundarias, permitiendo el intercambio de productos metabólicos y gaseosos con la sangre fetal. La sangre vuelve finalmente a la circulación materna a través de las venas endometriales.

El bienestar del embrión y del feto depende en mayor medida del baño adecuado de las vellosidades secundarias por la sangre materna que de ningún otro factor. La reducción de la circulación uteroplacentaria comporta hipoxia fetal y CIR. Las reducciones graves de dicha circulación pueden producir la muerte del feto. El espacio intervelloso de la placenta madura contiene alrededor de 150 ml de sangre que se repone tres o cuatro veces por minuto. Las contracciones intermitentes del útero durante el embarazo disminuyen ligeramente el flujo sanguíneo uteroplacentario; sin embargo, no expulsan cantidades importantes de sangre fuera del espacio intervelloso. Por consiguiente, la transferencia de oxígeno al feto disminuye, pero no se interrumpe, durante las contracciones uterinas.

Membrana placentaria

La membrana placentaria es una estructura compuesta *formada por los tejidos extrafetales que separan la sangre mater-*

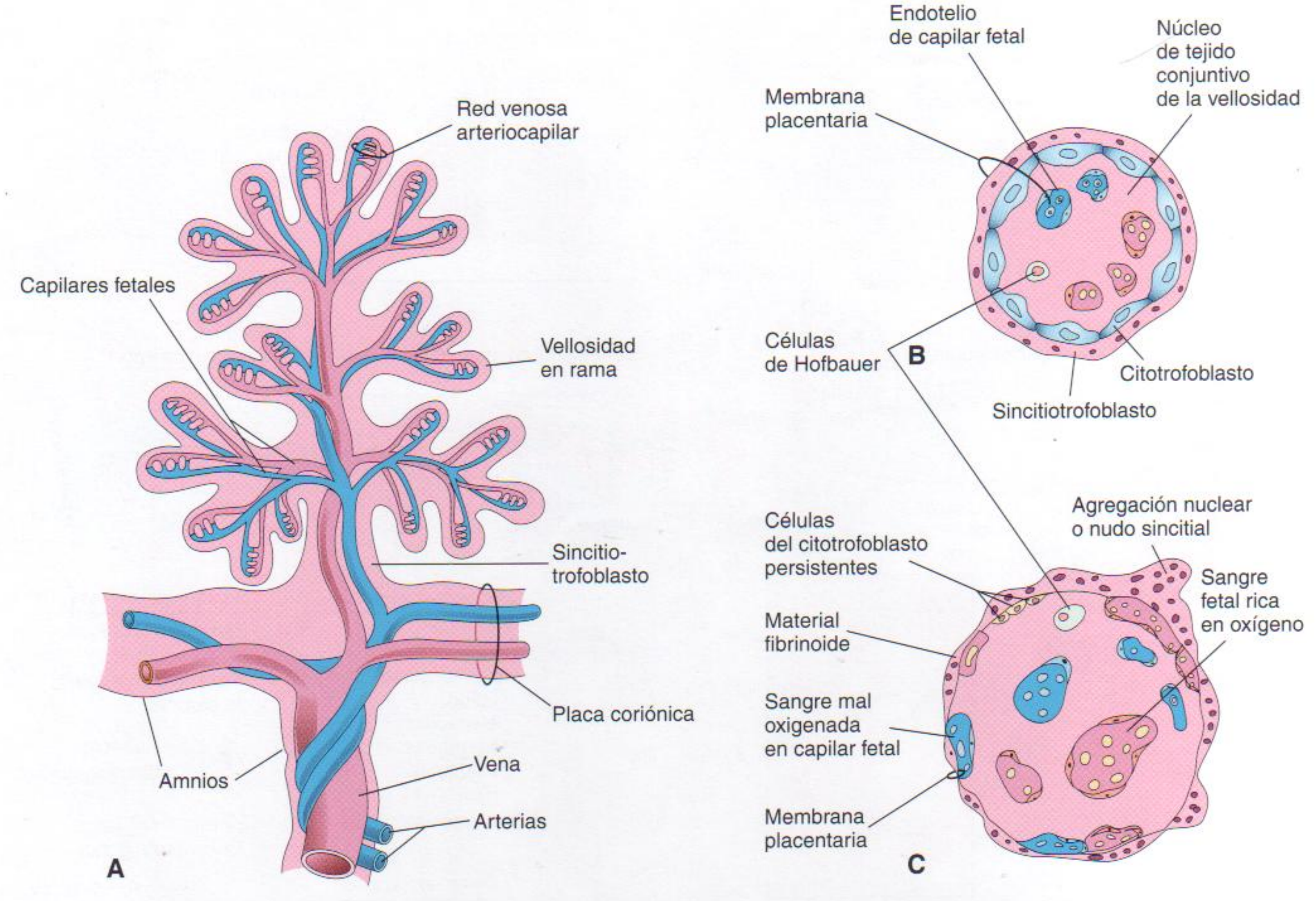


Figura 7 - 8. *A*, Dibujo de una vellosidad coriónica primaria que muestra su sistema arteriocapilarvenoso. Las arterias portan sangre fetal poco oxigenada y productos de desecho del feto, mientras que la vena transporta sangre oxigenada y nutrientes al feto. *B* y *C*, Dibujos de cortes a través de una vellosidad en rama a las 10 semanas y a término completo, respectivamente. La membrana placentaria, compuesta por tejidos extrafetales, separa la sangre materna en el espacio intervelloso de la sangre fetal en los capilares de las vellosidades. Obsérvese que la membrana placentaria se adelgaza mucho a término completo. Se cree que las células de Hofbauer son células fagocíticas.

na de la fetal. Hasta las 20 semanas, la membrana placentaria está compuesta por cuatro capas (Figuras 7-8 y 7-9):

- sincitiotrofoblasto
- citotrofoblasto
- tejido conjuntivo de las vellosidades coriónicas
- endotelio de los capilares fetales

Después de la semana 20 se producen modificaciones histológicas en las vellosidades secundarias que hacen que se atenúe el citotrofoblasto de muchas de las vellosidades. Finalmente desaparecen las células citotrofoblásticas en grandes áreas de las vellosidades, quedando únicamente placas delgadas de sincitiotrofoblasto. Como consecuencia de ello, la membrana placentaria está formada por tres capas en la mayor parte de los sitios (véase Figura 7-8*C*). En algunas regiones, la membrana placentaria sufre un adelgazamiento notable y se atenúa. En estos lugares el sincitiotrofoblasto entra en contacto directo con el endotelio de los capilares fetales y da lugar a una *membrana placentaria vasculosincitial*. La membrana placentaria se llamaba anteriormente *barrera placentaria*, un término poco apropiado debido a que existen muy pocos compuestos, endógenos o exógenos, que no puedan atravesar esta membrana en cantidades detectables. La membrana placentaria actúa como barrera únicamente cuando las moléculas tienen cierto tamaño, configuración y carga, como la heparina y las bacterias. A pesar de estar presentes en la circulación materna, algunos metabolitos, toxinas y hormonas no atraviesan la membrana placentaria en concentraciones suficientes para afectar al embrión/feto.

La mayor parte de los fármacos y otras sustancias presentes en el plasma sanguíneo materno atraviesan la membrana placentaria y pasan al plasma fetal (véase Figura 7-9). Las microfotografías electrónicas del sincitiotrofoblasto muestran que su superficie libre tiene gran cantidad de microvellosidades, más de mil millones/cm^2 a término, que aumentan el área de superficie para el intercambio entre las circulaciones materna y fetal. *A medida que avanza el embarazo, la membrana placentaria se adelgaza de forma progresiva, de manera que la sangre de numerosos capilares fetales está muy cerca de la sangre materna en el espacio intervelloso* (véase Figura 7-8*C*).

Durante el tercer trimestre se agregan numerosos núcleos del sincitiotrofoblasto para formar protusiones o agregados multinucleados, los **nudos sincitiales.** Estos agregados se rompen continuamente y salen del espacio intervelloso hacia la circulación materna. Algunos nudos se alojan en los capilares pulmonares maternos, donde son destruidos con rapidez por enzimas locales. Hacia el final del embarazo se forma **material fibrinoide** en la superficie de las vellosidades. Este material está compues-

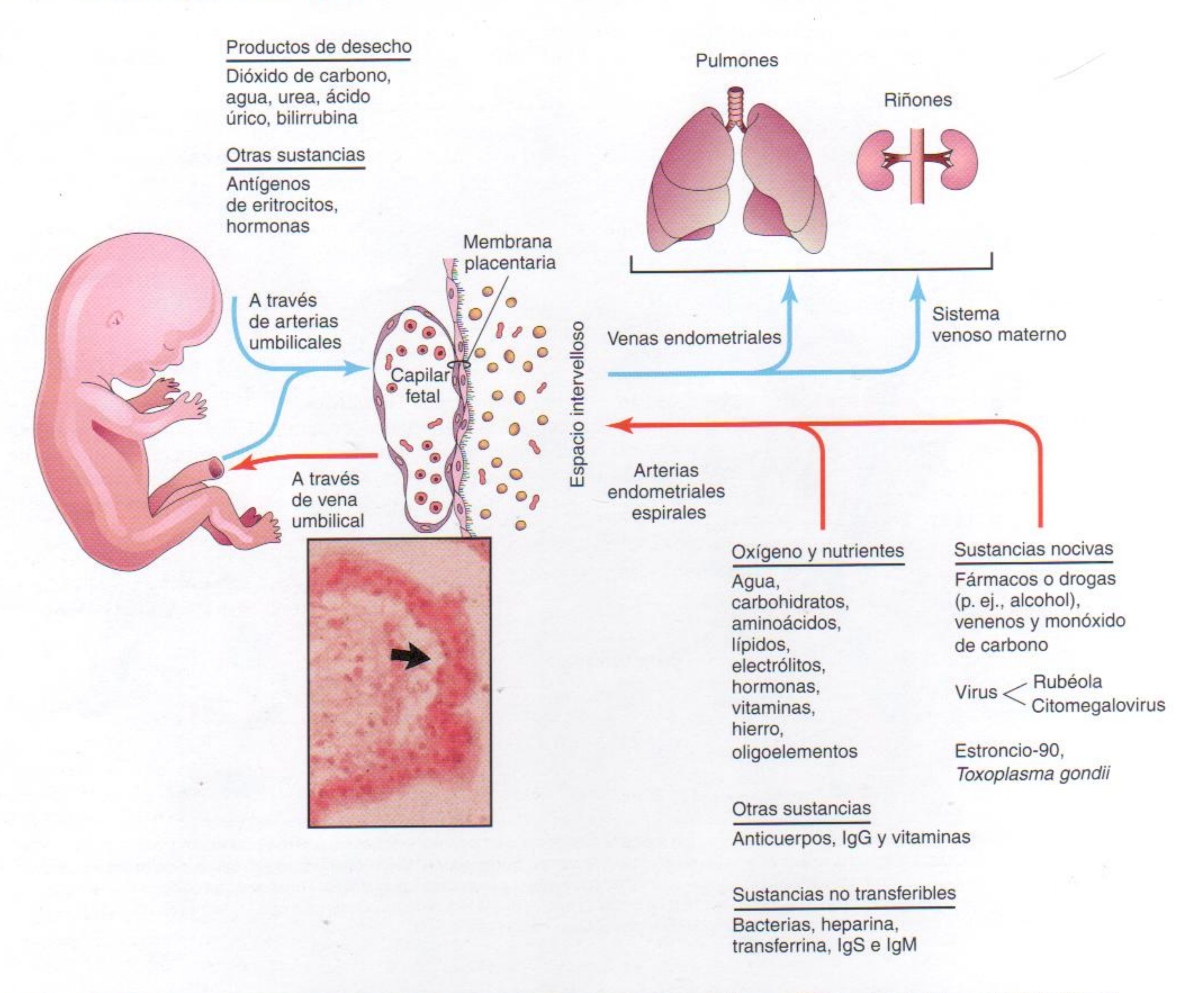


Figura 7 - 9. Diagrama del transporte a través de la membrana (barrera) placentaria. Los tejidos extrafetales a través de los cuales tiene lugar el transporte de sustancias entre madre y feto constituyen en conjunto la membrana placentaria. *Inserto,* Microfotografía óptica de vellosidades coriónicas que muestra un capilar fetal y la membrana placentaria.

to por fibrina y otras sustancias no identificadas que se tiñen intensamente con eosina. El material fibrinoide procede principalmente del envejecimiento placentario y parece reducir la transferencia placentaria.

Funciones de la placenta

La placenta tiene tres funciones principales:

- metabolismo (p. ej., síntesis de glucógeno)
- transporte de gases y nutrientes
- secreción endocrina (como hCG)

Estas actividades tan completas son vitales para mantener el embarazo y promover el desarrollo normal del feto.

Metabolismo placentario

La placenta, especialmente al principio del embarazo, sintetiza glucógeno, colesterol y ácidos grasos, que actúan como fuente de nutrientes y energía para el embrión/feto. Sin duda, muchas de sus actividades metabólicas son críticas para sus otras dos funciones importantes (transporte y secreción endocrina).

Transporte placentario

El transporte de sustancias en ambas direcciones entre la placenta y la sangre materna se facilita por el gran área de superficie de la membrana placentaria. Casi todos los materiales se transportan a través de la membrana placentaria mediante alguno de los *cuatro mecanismos principales de transporte* siguientes:

- difusión simple
- difusión facilitada
- transporte activo
- pinocitosis

El *transporte pasivo por difusión simple* suele ser característico de sustancias que se mueven desde zonas de mayor a menor concentración hasta alcanzar el equilibrio.

En la *difusión facilitada* se produce transporte a través de cargas eléctricas. El *transporte activo* frente a un gradiente de concentración requiere energía. Estos sistemas pueden implicar a enzimas que se combinan temporalmente con las sustancias en cuestión. La *pinocitosis* es una forma de endocitosis en la cual el material englobado es una pequeña muestra de líquido extracelular. Este método de transporte se reserva normalmente a moléculas de gran tamaño. Algunas proteínas se transportan muy lentamente mediante pinocitosis a través de la placenta.

Otros mecanismos de transporte placentario

Existen otros tres métodos de transporte a través de la membrana placentaria. El primero implica el paso de eritrocitos fetales a la circulación materna, especialmente durante el parto, a través de roturas microscópicas de la membrana placentaria. También se han detectado eritrocitos maternos marcados en la circulación fetal. Por tanto, este tipo de células puede pasar en ambas direcciones a través de defectos de pequeño tamaño de la membrana placentaria. En el segundo método de transporte, las células cruzan dicha membrana por sus propios medios; por ejemplo, los leucocitos maternos y *Treponema pallidum,* el organismo que causa sífilis. Respecto al tercer método de transporte, algunas bacterias y protozoos, como *Toxoplasma gondii* (véase Capítulo 8), infectan la placenta causándole lesiones, y a continuación atraviesan la membrana placentaria a través de los defectos creados.

Transporte de gases. El oxígeno, el dióxido de carbono y el monóxido de carbono atraviesan la membrana placentaria por difusión simple. El flujo sanguíneo limita en mayor medida el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono que la eficacia de la difusión. *La interrupción del transporte de oxígeno durante varios minutos pone en peligro la supervivencia del embrión o del feto.* La membrana placentaria es casi tan eficiente como los pulmones en el intercambio gaseoso. La cantidad de oxígeno que llega al feto está limitada principalmente por el flujo, más que por la difusión; por tanto, la hipoxia fetal (disminución de las concentraciones de oxígeno) es consecuencia fundamentalmente de factores que reducen el flujo sanguíneo uterino o el fetal. Los anestésicos inhalados también pueden cruzar la membrana placentaria y afectar la respiración fetal si se utilizan durante el parto.

Sustancias nutritivas. Los nutrientes constituyen la mayor parte de las sustancias transportadas desde la madre al embrión/feto. El **agua** se intercambia con rapidez mediante difusión simple y en cantidades crecientes a medida que avanza el embarazo. La **glucosa** producida por la madre y la placenta se transporta rápidamente al embrión/feto por difusión. Se produce escaso o nulo transporte de colesterol, triglicéridos o fosfolípidos maternos. A pesar de que se transportan ácidos grasos libres, la cantidad parece ser relativamente pequeña. Los **aminoácidos** se transportan de forma *activa* a través de la membrana placentaria y son esenciales para el crecimiento fetal. Las concentraciones plasmáticas fetales de la mayoría de los aminoácidos son más altas que en la madre. Las **vitaminas** cruzan la membrana placentaria y son esenciales para el desarrollo normal. Las vitaminas hidrosolubles cruzan la membrana placentaria con mayor rapidez que las liposolubles.

Hormonas. Las *hormonas proteicas* no llegan al embrión o feto en cantidades significativas, con excepción de la transferencia lenta de tiroxina y triyodotironina. Las *hormonas esteroideas no conjugadas* cruzan la membrana placentaria con cierta facilidad. La testosterona y algunos progestágenos sintéticos atraviesan dicha membrana, y pueden producir la masculinización de fetos femeninos en algunos casos (véase Capítulo 8).

Electrólitos. Estos compuestos se intercambian de forma libre a través de la membrana placentaria en cantidades importantes, cada uno de ellos a su propio ritmo. Cuando la madre recibe *líquidos intravenosos,* éstos pasan al feto y afectan a su estado hidroelectrolítico.

Anticuerpos maternos. El feto produce solamente pequeñas cantidades de anticuerpos porque su sistema inmunitario es inmaduro. La transferencia placentaria de anticuerpos maternos le otorga cierta inmunidad pasiva. Las globulinas alfa y beta alcanzan al feto en cantidades muy pequeñas, pero numerosas gammaglobulinas, como la clase IgG (7S), se transportan fácilmente al feto mediante pinocitosis. *Los anticuerpos maternos confieren inmunidad al feto frente a ciertas enfermedades, como la difteria, viruela y sarampión;* sin embargo, no se adquiere inmunidad alguna frente a la tos ferina o la varicela. Una proteína materna, la *transferrina,* atraviesa la membrana placentaria y lleva hierro al embrión o feto. La superficie placentaria contiene receptores especiales para esta proteína.

Enfermedad hemolítica del recién nacido

Pueden pasar pequeñas cantidades de sangre fetal a la circulación materna a través de roturas microscópicas de la membrana placentaria. Si el feto es Rh-positivo y la madre Rh-negativa, las células sanguíneas fetales pueden estimular la formación de anticuerpos frente al Rh por parte del sistema inmunitario materno. Estos anticuerpos pasan a la sangre fetal y originan hemólisis de las células sanguíneas Rh-positivas y anemia en el feto. Algunos fetos con enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) o *eritroblastosis fetal* no realizan un ajuste intrauterino satisfactorio y pueden morir a menos que nazcan de forma prematura o reciban transfusiones intrauterinas, intraperitoneales o intravenosas de concentrados Rh negativos para mantenerlos hasta su nacimiento (véase Capítulo 6). La EHRN es relativamente poco frecuente debido a que la inmunoglobulina Rh administrada a la madre suele evitar el desarrollo de esta enfermedad en el feto.

Productos de desecho. La urea y el ácido úrico pasan a través de la membrana placentaria mediante difusión simple y la bilirrubina se elimina con rapidez.

Fármacos y metabolitos de drogas. La mayor parte de los fármacos y metabolitos de drogas atraviesan la placenta por difusión simple, con excepción de aquellos con similitud estructural a los aminoácidos, como metildopa y antimetabolitos. Algunos fármacos producen anomalías congénitas (véase Capítulo 8). La **toxicomanía fetal** puede ocurrir tras el uso de drogas como la heroína por parte de la madre y entre el 50% y el 70% de los recién nacidos sufre síntomas de abstinencia. Debido a que la dependencia física de dichos fármacos no se desarrolla durante el período fetal, no existe riesgo ulterior de adicción a narcóticos en el lactante una vez finalizada la abstinencia.

Con excepción de los relajantes musculares, como succinilcolina y el curare, la mayoría de los agentes utilizados durante el parto atraviesan con facilidad la membrana placentaria. Según la dosis y el tiempo de administración en relación con el parto, estos fármacos pueden producir depresión respiratoria en el recién nacido. Todos los sedantes y analgésicos afectan al feto en cierta medida. Los fármacos tomados por la madre pueden afectar directa o indirectamente al embrión/feto al interferir con el metabolismo materno o placentario. La cantidad de fármaco o metabolito que alcanza la placenta está controlada por la concentración sanguínea materna y el flujo sanguíneo a través de la placenta.

Agentes infecciosos. Los citomegalovirus, el virus de la rúbeola y el virus Coxsackie, así como los asociados a la viruela, varicela, sarampión y poliomielitis, pueden atravesar la membrana placentaria y producir una *infección fetal*. En algunos casos, como el **virus de la rubeóla,** se pueden originar anomalías congénitas, como cataratas (véase Capítulo 8). Otros microorganismos, como *Treponema pallidum*, causante de la sífilis, y *Toxoplasma gondii*, que origina cambios destructivos en el cerebro y los ojos, también cruzan la membrana placentaria. Estos organismos penetran en la sangre fetal, causando con frecuencia anomalías congénitas o muerte del embrión o del feto.

Síntesis y secreción endocrina placentaria

El sincitiotrofoblasto de la placenta sintetiza hormonas proteicas y esteroides usando precursores procedentes del feto o de la madre. Las **hormonas proteicas** sintetizadas por la placenta son las siguientes:

- gonadotropina coriónica humana (hCG)
- somatotropina coriónica humana (hCS) o lactógeno placentario humano (hPL)
- tirotropina coriónica humana (hCT)
- corticotropina coriónica humana (hCACTH)

La glicoproteína hCG, parecida a la hormona luteinizante (LH), es secretada primero por el sincitiotrofoblasto durante la segunda semana; la *hCG mantiene el cuerpo lúteo* y evita el comienzo del período menstrual. La concentración de HCG en la sangre y orina maternas alcanza un valor máximo hacia la octava semana y disminuye después. Las **hormonas esteroideas** sintetizadas por la placenta son *progesterona* y *estrógenos*. La progesterona se puede obtener de la placenta en todas las fases de la gestación, lo que indica que es esencial para el mantenimiento del embarazo. La placenta forma progesterona a partir de colesterol o pregnenolona materna. Es posible extirpar los ovarios a una mujer embarazada sin producir un aborto, ya que la placenta se encarga de la producción de progesterona del cuerpo lúteo. El sincitiotrofoblasto también produce grandes cantidades de estrógenos.

La placenta como un aloinjerto*

La placenta se puede considerar un **aloinjerto** con respecto a la madre. La parte fetal de la placenta procede del producto de la concepción, que hereda genes maternos y paternos. *¿Qué protege a la placenta del rechazo por parte del sistema inmunitario de la madre?* Este interrogante sigue constituyendo un importante enigma biológico en la naturaleza. A pesar de estar expuesto a las células inmunitarias maternas en los sinusoides sanguíneos, el sincitiotrofoblasto de las vellosidades coriónicas carece de antígenos del *complejo principal de histocompatibilidad* (MHC) y no provoca, por tanto, respuestas de rechazo. Sin embargo, las células **trofoblásticas extravillosas** (TEV), que invaden la decidua uterina y su vasculatura (arterias espirales) expresan antígenos MHC de clase I. Entre estos antígenos se encuentra *HLA-G*, que al **no** ser **polimórfico** (clase Ib) no es reconocido adecuadamente por los linfocitos T como un aloantígeno, así como HLA-C, que es **polimórfico** (clase Ia) y, en consecuencia, sí es reconocido por tales células. Además de evitar a los linfocitos T, las células trofoblásticas se deben proteger también de un posible ataque por linfocitos citolíticos (NK) y de lesiones infligidas por la activación del complemento. *Al parecer, la protección de la placenta obedece a múltiples mecanismos*:

1. La expresión de HLA-G se limita a un número pequeño de tejidos, como las células TEV placentarias. Se cree que su estratégica localización en la placenta supone un papel inmunoprotector doble: evasión del reconocimiento por linfocitos T debido a su naturaleza no polimórfica y reconocimiento por los «receptores inhibidores de ataque» de los linfocitos NK, que inactiva su función destructora. Varias observaciones sugieren que esta hipótesis no es adecuada: a) se han identificado individuos sanos con pérdida bialélica de HLA-G1, lo que indica que HLA-G no es esencial para la supervivencia fetoplacentaria; b) se ha descubierto que las células TEV humanas son vulnerables a la destrucción mediada por linfocitos NK, y c) no explica por qué HLA-C, un antígeno polimórfico también expresado por las células TEV, no provoca una respuesta de rechazo *in situ*. Puesto que tanto HLA-G como HLA-C han demostrado poseer una capacidad única de resistencia frente a la degradación de CPH de clase I mediada por el citomegalovirus humano, se ha propuesto que una localización selectiva de ambos antígenos en la superficie de contacto fetomaterna podría ayudar a resistir el asalto viral.
2. Ciertas moléculas inmunosupresoras, como prostaglandina (PG) E_2, factor de crecimiento transformante (TGF-β) e interleucina (IL)10, confieren inmunoprotección local. Se ha demostrado que la PGE_2 derivada de la decidua inhibe la activación *in situ* de los linfocitos T maternos, así como de los linfocitos NK. De hecho, la función inmunorreguladora de las células de la decidua concuerda con su genealogía. Se ha mostrado que las **células estromales** endometriales uterinas, que se diferencian en células de la decidua durante el embarazo, proceden de células *progenitoras (madre)* que migran desde órganos hematopoyéticos como el hígado fetal y la médula ósea durante la ontogenia.
3. La tolerancia temporal del repertorio de linfocitos T maternos frente a antígenos MHC fetales podría actuar como un mecanismo de refuerzo de *inmunoprotección placentaria.* Se ha descrito una tolerancia similar de los linfocitos B.

* Los autores agradecen al Dr. Peeyush Lala, Department of Anatomy and Cell Biology, Faculty of Medicine, University of Western Ontario, London, Ontario, Canadá, la preparación de esta y de la siguiente sección.

4. El tráfico de leucocitos maternos activados hacia la placenta o el feto se evita con la deleción de tales células desencadenada por **ligandos inductores de apoptosis** presentes en el trofoblasto.
5. Los trabajos de manipulación genética en ratones han revelado que la presencia de proteínas reguladoras del complemento (Crry en ratón; proteína cofactor de membrana, MCP o CD46 en humanos) que pueden inhibir la activación del tercer componente del complemento (C3) en la cascada del complemento, protegen a la placenta de la destrucción mediada por este sistema, algo que de lo contrario ocurriría debido a la activación residual de C3 después de la defensa frente a patógenos. Los ratones *knock-out* para el gen *Cryy* murieron en el útero debido al daño placentario mediado por el complemento, lo que se podía evitar anulando el gen *C3*.
6. Algunos experimentos realizados en ratones han revelado que la presencia de la enzima indoleamina 2,3-desoxigenasa (IDO) en las células trofoblásticas era fundamental para la inmunoprotección del producto de la concepción alogénico al suprimir las respuestas inflamatorias locales dirigidas por linfocitos T, incluyendo la activación del complemento. El tratamiento de ratonas preñadas con un inhibidor de IDO (1-metil-triptofano) produjo la muerte selectiva de los productos de la concepción alogénicos (pero no singénicos) debido al depósito masivo de complemento y necrosis hemorrágica en los lechos placentarios.

La placenta como una estructura invasiva de tipo tumoral

La placenta de muchas especies, como los humanos, es una estructura de tipo tumoral de gran invasividad que penetra en el útero para aprovechar su riego sanguíneo y establecer un intercambio adecuado de moléculas clave entre la madre y el feto. *¿Qué protege al útero de la sobreinvasión placentaria?* Tras el desarrollo de las vellosidades coriónicas, la función invasiva de la placenta la realiza el subgrupo de células citotrofoblásticas conocidas como trofoblasto extravilloso (TEV), que se dividen mediante proliferación y diferenciación de células madre localizadas en la capa citotrofoblástica de ciertas vellosidades coriónicas (vellosidades de anclaje). Rompen los confines de las vellosidades y migran como columnas celulares para invadir la decidua, en la que se reorganizan como subgrupos diferenciados: una capa celular casi continua (escudo citotrofoblástico) que separa la decidua de sinusoides sanguíneos maternos; las células dispersas en la decidua (trofoblasto intersticial); células gigantes del lecho placentario multinucleadas producidas por la fusión de células TEV, y trofoblasto endovascular, que invade y remodela las arterias uteroplacentarias (espirales) del endometrio y una parte del miometrio. La remodelación arterial óptima (pérdida de túnica media y sustitución del endotelio por el TEV) permite una perfusión placentaria constante con sangre materna que no se ve impedida por moléculas vasoactivas. La invasión celular inadecuada por TEV que origina una perfusión placentaria inadecuada subyace a la patogenia de la preeclampsia (un importante trastorno hipertensivo asociado al embarazo en la madre) y ciertas formas de crecimiento intrauterino retrasado (CIR) del feto, mientras que la invasión excesiva es un sello distintivo de las neoplasias trofoblásticas gestacionales y los coriocarcinomas.

Se han propagado con éxito células madre trofoblásticas a partir de la placenta murina, pero no de la humana. Sin embargo, se han logrado propagar células TEV humanas normales de placentas humanas de primer trimestre. La utilización de estas células en pruebas funcionales *in vitro* ha demostrado que los mecanismos moleculares responsables de su invasividad son idénticos a aquellos propios de las células neoplásicas, mientras que su proliferación y migración e invasividad están sometidas a una intensa regulación *in situ* por diversas moléculas locales: factores de crecimiento, proteínas de unión a factores de crecimiento, proteoglicanos y componentes de la matriz extracelular. Se ha demostrado que numerosos factores de crecimiento, como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento transformante (TGF)a, anfirregulina, factor estimulador de colonias (CSF)-1, factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y factor de crecimiento placentario (PIGF) estimulan la proliferación de células TEV sin afectar a su migración o invasividad, mientras que el factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF)II y una proteína de unión a IGF, IGFBP-1, estimulaban la migración e invasividad de las células TEV sin influir en su capacidad proliferativa. Se ha demostrado que TGFb, producido principalmente por la decidua, ejerce un control clave de la proliferación, la migración y la invasividad de dichas células, al tiempo que las células neoplásicas trofoblásticas (coriocarcinoma) son resistentes a las señales inhibitorias de esta molécula. Por tanto, la decidua parece jugar un papel doble en la *homeostasia uteroplacentaria,* aportando inmunoprotección placentaria y protección del útero frente a la sobreinvasión de la placenta.

Crecimiento uterino durante el embarazo

El útero de una mujer no embarazada se encuentra en la pelvis menor (pelvis inferior). El tamaño del útero aumenta para acomodar al producto de la concepción en crecimiento (Figura 7-10*A*). También aumenta de peso y sus paredes se adelgazan (Figura 7-10*B* y *C*). Durante el primer trimestre, el útero se mueve fuera de la pelvis y hacia las 20 semanas alcanza la altura del ombligo. Entre las semanas 28 y 30, el útero alcanza la región epigástrica, el área situada entre el proceso xifoides del esternón y el ombligo. El incremento de tamaño del útero se debe, en gran medida, a la hipertrofia de fibras musculares lisas preexistentes, y en parte al desarrollo de nuevas fibras.

Parto

El parto es el proceso durante el cual se expulsan el feto, la placenta y las membranas fetales del aparato reproductor de la madre (Figura 7-11). El **trabajo de parto** es la *secuencia de contracciones uterinas involuntarias que producen la dilatación del cuello uterino y la expulsión del feto y la placenta del útero.* No se comprenden completamente los factores que desencadenan el trabajo de parto, pero varias hormonas están relacionadas con el inicio de las contracciones. El hipotálamo fetal secreta *hormona liberadora de corticotropina* (CRH), que estimula la producción de **adrenocorticotropina** (ACTH) por parte de la hipófisis anterior o pituitaria. La ACTH origina la secreción de **cortisol** de la corteza suprarrenal, un compuesto implicado en la síntesis de estrógenos. Estos esteroides estimulan la contracción uterina.

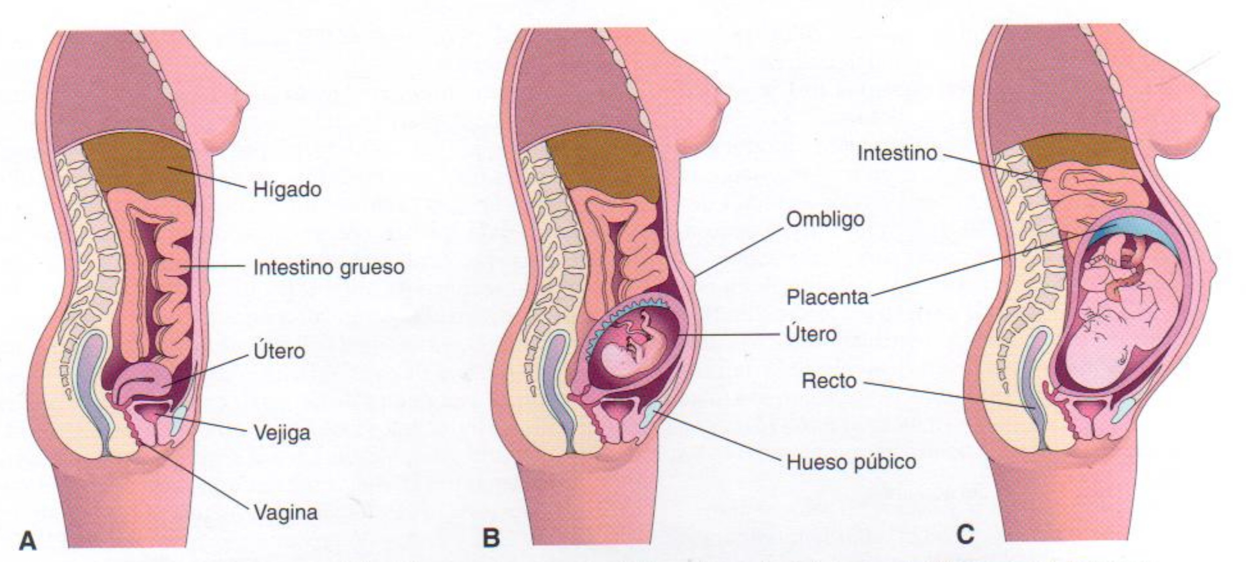


Figura 7 - 10. Dibujos de cortes mediales del cuerpo de una mujer. *A,* No embarazada. *B,* Embarazo de 20 semanas. *C,* Embarazo de 30 semanas. Obsérvese que, a medida que crece el producto de la concepción, el útero aumenta de tamaño para adaptarse al crecimiento fetal rápido. Hacia las 20 semanas, el útero y el feto llegan a nivel del ombligo y al alcanzar las 30 semanas se encuentran en la región epigástrica. Las vísceras abdominales de la madre se desplazan y comprimen, mientras que la piel y los músculos de la pared anterior del abdomen se distienden.

La **oxitocina,** liberada por la hipófisis posterior, estimula las contracciones peristálticas del músculo liso uterino. Esta hormona se administra en la clínica cuando es necesario provocar el trabajo de parto. Asimismo, la oxitocina estimula la liberación de **prostaglandinas** de la decidua, que potencian la contractilidad miometrial al sensibilizar a las células miometriales frente a la oxitocina. Los **estrógenos** también aumentan la actividad contráctil miometrial y potencian la liberación de oxitocina y prostaglandinas. Los estudios llevados a cabo en ovejas y primates no humanos parecen indicar que la duración del embarazo y el proceso de nacimiento están controlados directamente por el feto. De hecho, el proceso de nacimiento comienza por acción del hipotálamo fetal.

Etapas del trabajo de parto

El trabajo de parto se divide en cuatro etapas:

- La **dilatación**, primera etapa del trabajo de parto, comienza cuando existen indicios objetivos de dilatación progresiva del cuello uterino (Figura 7-11*A* y *B*). Es mediada por cambios de las hormonas circulantes y otros factores reguladores, como las prostaglandinas. *La primera etapa del trabajo de parto se inicia cuando se producen contracciones dolorosas regulares del útero en intervalos inferiores a 10 minutos.* Esta primera etapa finaliza con la dilatación completa del cuello cervical y constituye la fase que requiere más tiempo del parto. Su promedio de duración es de unas 12 horas en el primer embarazo (pacientes nulíparas o *primigrávidas*) y de unas siete horas en mujeres que han tenido un niño previamente (pacientes multíparas o *multigrávidas*).
- La segunda etapa del trabajo de parto, el **expulsivo,** se inicia cuando el cuello uterino se ha dilatado completamente y finaliza cuando nace el niño (Figuras 7-11*C* a *E* y 7-12). *Durante la segunda etapa del trabajo de parto, el feto desciende a través del cuello cervical y la vagina.* Una vez que el feto se encuentra fuera de la madre, se denomina *recién nacido* o neonato. La duración promedio de esta segunda fase es de 50 minutos para primigrávidas y de 20 para multigrávidas.
- La **etapa placentaria o alumbramiento** constituye la tercera etapa del trabajo de parto y se inicia cuando el niño sale de la madre y termina en el momento en que se han expulsado la placenta y las membranas. Las contracciones uterinas comienzan poco después del parto. La duración de esta fase es de 15 minutos en alrededor del 90% de los embarazos. *La retracción del útero y la compresión manual del abdomen reducen el área de fijación de la placenta* (véase Figura 7-11*G*). Enseguida se forma un ***hematoma*** (una masa localizada de sangre extravasada) en la profundidad de la placenta, que la separa de la pared uterina. La placenta y las membranas fetales son expulsadas a través de la vagina y vulva (la hendidura entre los labios mayores). La placenta se separa a través de la capa esponjosa de la decidua basal (véase Capítulo 2). Después de nacer el niño, el útero continúa contrayéndose (véase Figura 7-11*H*).
- La última etapa del trabajo de parto, la **recuperación,** se inicia en cuanto se han expulsado la placenta y las membranas fetales. Esta etapa se prolonga durante unas dos horas. Las contracciones miometriales comprimen las arterias espirales que suministraban sangre al espacio intervelloso. Estas contracciones evitan una hemorragia uterina excesiva.

Placenta y membranas fetales tras el nacimiento

La placenta y las membranas fetales expulsadas del útero después del nacimiento son las **secundinas** (L., siguiente al nacimiento). La **placenta** (Gr. *plakuos,* pastel plano) suele tener forma de disco de un diámetro de 15 a 20 cm

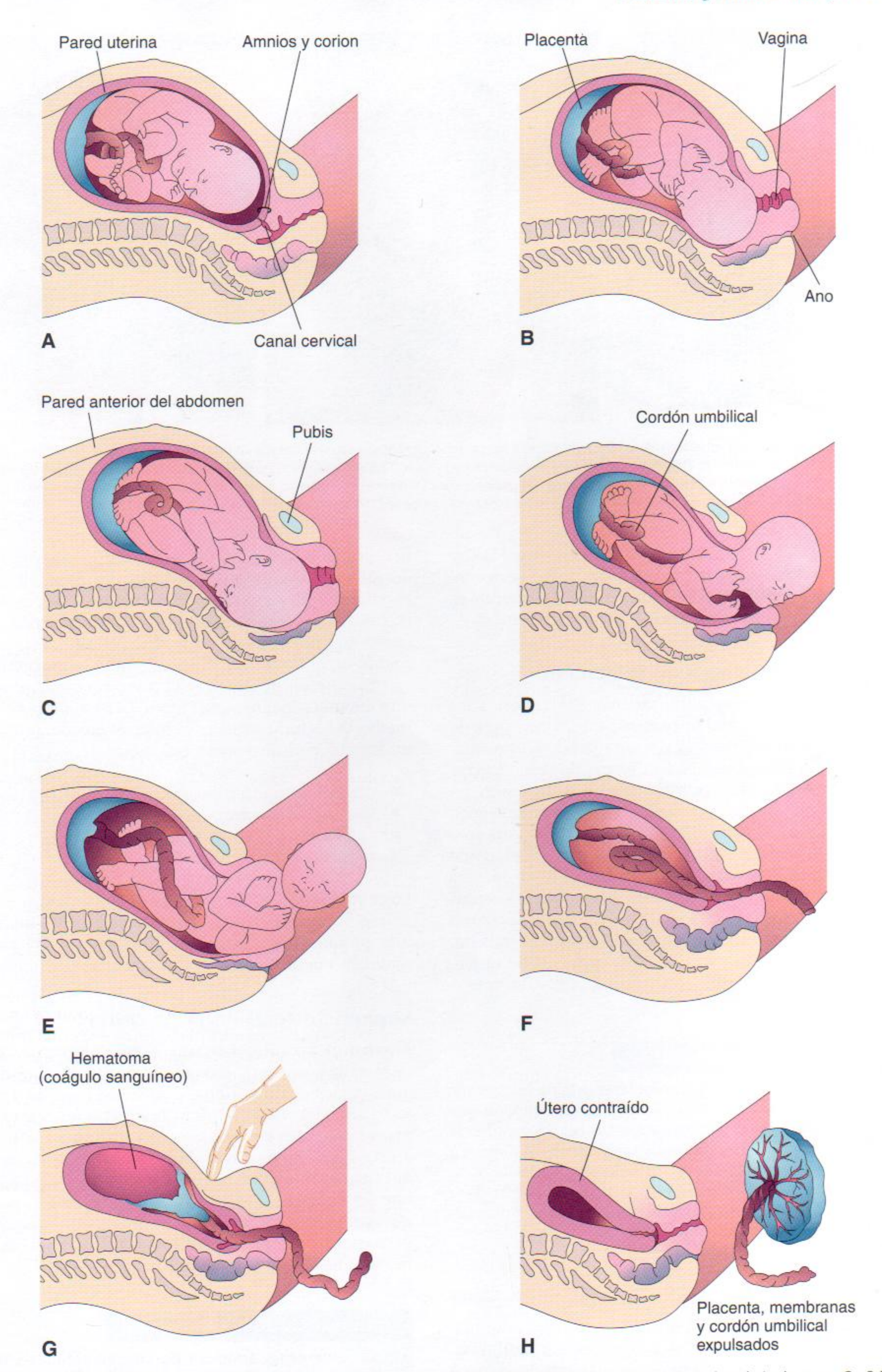
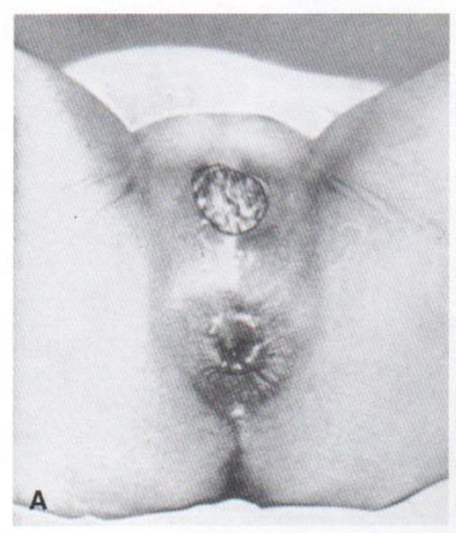


Figura 7 - 11. Dibujos que representan un parto (nacimiento). *A* y *B,* El cuello uterino se dilata durante la primera etapa de trabajo de parto. *C* a *E,* En la segunda etapa el feto pasa a través de cuello uterino y vagina. *F* y *G,* A medida que el útero se contrae durante la tercera etapa del trabajo de parto, la placenta se pliega y desprende de la pared uterina. La separación de la placenta origina hemorragia y la formación de un gran hematoma (masa de sangre). La presión en el abdomen facilita el desprendimiento de la placenta. *H,* La placenta se expulsa y el útero se contrae durante la cuarta fase del trabajo de parto.



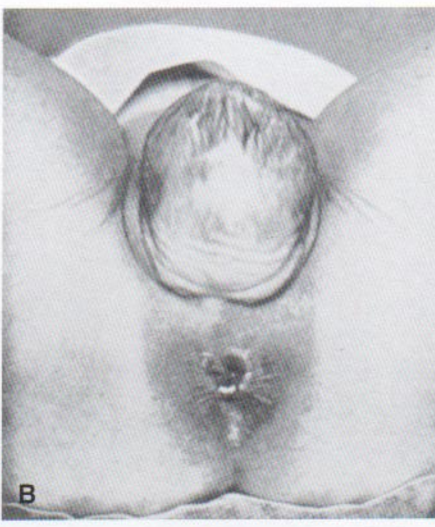




Figura 7 - 12. Fotografías que muestran la salida de la cabeza de un niño durante la segunda etapa del trabajo de parto. *A,* La corona de la cabeza distiende el perineo de la madre. *B,* El perineo resbala sobre la cabeza y la cara. *C,* Sale la cabeza; posteriormente, se expulsa el cuerpo del feto. Con frecuencia se practica una episiotomía, incisión quirúrgica del perineo para facilitar el nacimiento a medida que la cabeza fetal distiende el perineo. (Tomado de Greenhill JB, Friedman EA: *Biological Principles and Modern Practice of Obstetrics.* Filadelfia, WB Saunders, 1974.)

y un grosor de 2 a 3 cm (Figura 7-13). Pesa entre 500 y 600 gramos, lo que representa alrededor de un sexto del peso de un feto promedio. Los bordes de la placenta se continúan con los sacos amniótico y coriónico rotos.

Variaciones de la forma de la placenta

A medida que la placenta se desarrolla, las vellosidades coriónicas únicamente suelen persistir en las regiones de contacto del corion velloso y la decidua basal. Ello produce normalmente una placenta con forma de disco (véase Figura 7-13). Cuando las vellosidades se mantienen en toda la superficie del saco coriónico (un fenómeno poco común), una capa delgada de la placenta se une a un área grande del útero. Este tipo de placenta es una placenta membranosa: *placenta membranácea*. En el caso que las vellosidades persistan en otra parte, se originan distintas variaciones de la forma de la placenta: *placenta accesoria* (Figura 7-14), placenta bidiscoide y placenta en herradura. Aunque existen variaciones del tamaño y forma de la placenta, la mayor parte de ellas tiene una reducida importancia fisiológica o clínica.

Coriocarcinoma gestacional

La proliferación anómala del trofoblasto origina la *enfermedad trofoblástica de la gestación,* un abanico de lesiones que incluye tumores altamente malignos. Las células invaden la decidua basal, penetran sus vasos sanguíneos y linfáticos y pueden originar metástasis en los pulmones, médula ósea, hígado y otros órganos maternos. Los *coriocarciomas de la gestación* son muy sensibles a la quimioterapia y normalmente se suele lograr la curación.

Superficie materna de la placenta

El característico **aspecto empedrado** de la superficie materna se debe a las zonas vellosas ligeramente abultadas, los **cotiledones,** que se hallan separadas por los surcos ocupados previamente por los **tabiques placentarios** (véanse Figuras 7-7 y 7-13*A*). La superficie de los cotiledones está cubierta por delgados fragmentos grisáceos de decidua basal que se separaron de la pared uterina al expulsar la placenta. Estos fragmentos hísticos se pueden reconocer en cortes de la placenta examinados al microscopio. La mayor parte de la decidua se retiene temporalmente en el útero y se elimina con la hemorragia uterina.

El examen prenatal de la placenta mediante ecografía o resonancia magnética (Figura 7-15), o bien posnatal por medio de estudios macro y microscópicos, puede aportar información clínica sobre las causas de:

- crecimiento intrauterino retrasado (CIR)
- disfunción placentaria
- sufrimiento y muerte fetal
- enfermedad del neonato

Los estudios de la placenta también permiten determinar si la placenta está completa. La *retención de un cotiledón* o una **placenta accesoria** (véase Figura 7-14) en el útero materno puede causar una hemorragia *uterina* grave.

Superficie fetal de la placenta

El **cordón umbilical** se une normalmente a la superficie fetal de la placenta y su epitelio forma un continuo con el amnios adherido a dicha superficie (véanse Figuras 7-7 y 7-13*B* y *C*). La superficie fetal de una placenta recién expulsada es lisa y brillante, ya que está cubierta por el amnios. Los **vasos coriónicos** que se dirigen hacia y salen del cordón umbilical son visibles con claridad a través del amnios transparente. Los **vasos umbilicales** se ramifican en la superficie fetal para originar *vasos coriónicos* que penetran en las vellosidades coriónicas y forman el *sistema arteriocapilarvenoso* (véase Figura 7-8*A*).

Anomalías de la placenta

La adherencia anómala de las vellosidades coriónicas al miometrio se denomina **placenta ácreta** (Figura 7-16). Cuando las vellosidades coriónicas penetran en todo el

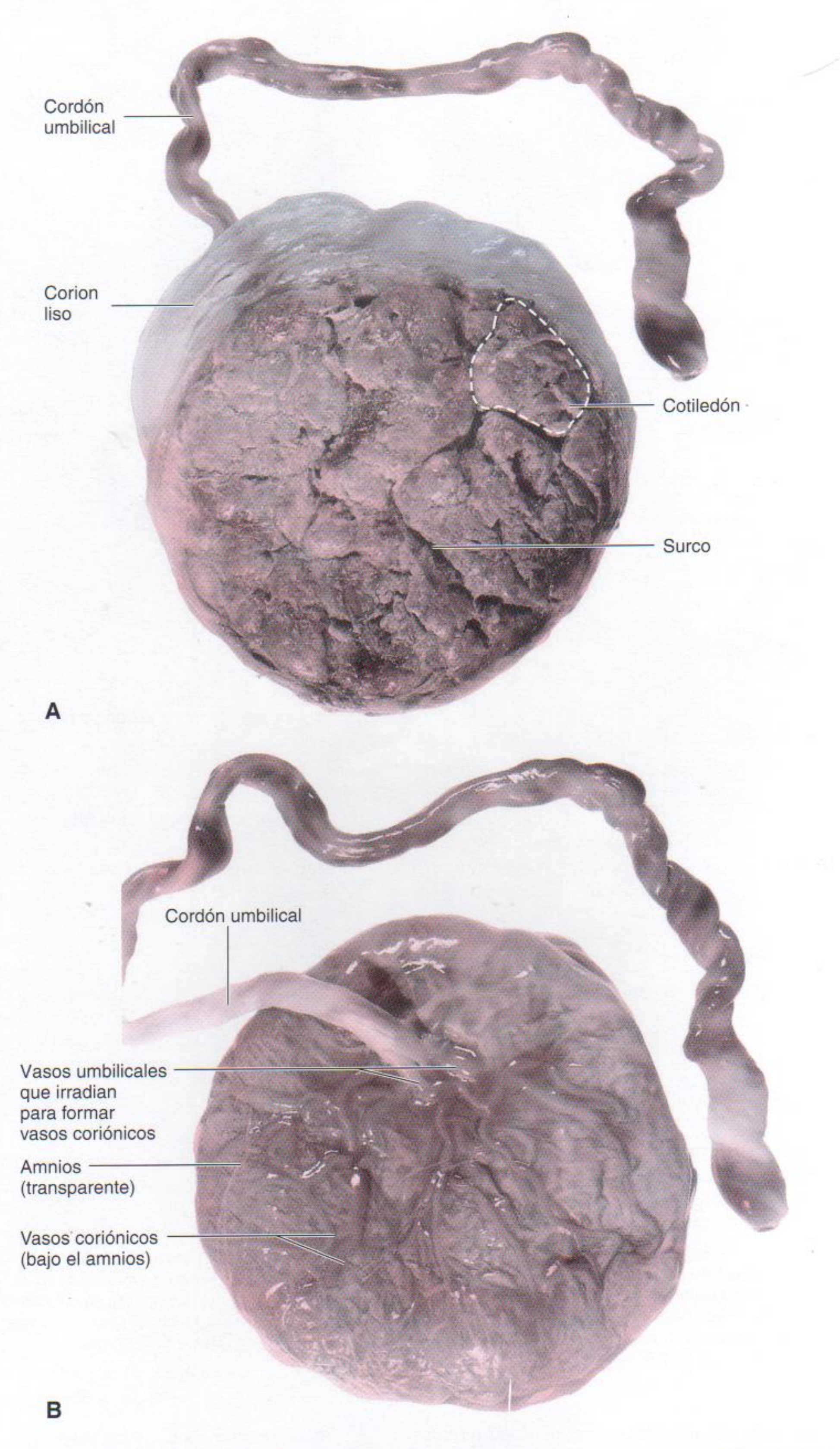


Figura 7 - 13. Fotografías de placentas y membranas fetales después del nacimiento, aproximadamente a un tercio de su tamaño real. *A,* Superficie materna que muestra cotiledones y los surcos a su alrededor. Cada cotiledón está formado por varias vellosidades principales en tallo con numerosas ramificaciones. Los surcos fueron ocupados por los tabiques placentarios cuando las partes materna y fetal de la placenta estaban juntas (véase Figura 7- 7). *B,* Superficie fetal que muestra vasos sanguíneos que transcurren desde la placa coriónica profunda al amnios y convergen para formar vasos umbilicales en la unión del cordón umbilical.

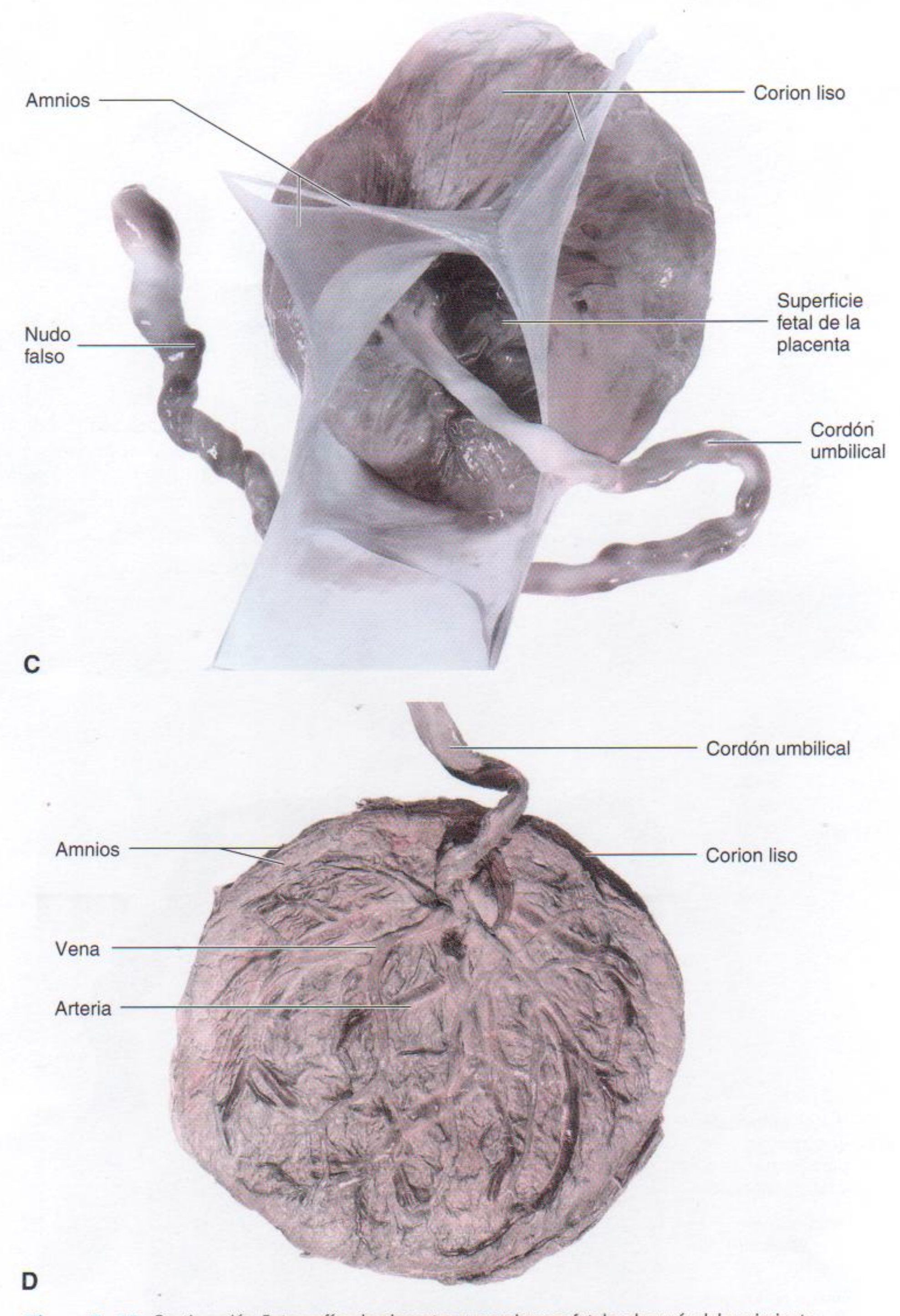


Figura 7 - 13. Continuación. Fotografías de placentas y membranas fetales después del nacimiento, aproximadamente a un tercio de su tamaño real. *C,* Se dispusieron el amnios y el corion liso con el fin de mostrar su fusión y continuidad con los bordes de la placenta. *D,* Placenta con fijación marginal del cordón, que con frecuencia se llama placenta en raqueta debido a su similitud con la raqueta que se utilizaba en el juego medieval de raqueta y plumilla. (Tomado de Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embryology,* 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2000.)

grosor del miometrio hasta o a través del perimetrio (recubrimiento peritoneal), la anomalía se llama **placenta percreta.** *La hemorragia del tercer trimestre constituye un signo de presentación común de estas anomalías de la placenta.* La mayoría de las pacientes con placenta ácreta desarrollan embarazos y trabajos de parto normales. Tras el nacimiento, la placenta no se separa de la pared uterina y los intentos de extracción pueden originar una hemorragia difícil de controlar.

Cuando el blastocisto se implanta en la proximidad del orificio interno del útero, la anomalía se conoce como **placenta previa,** que puede causar una hemorragia del em-

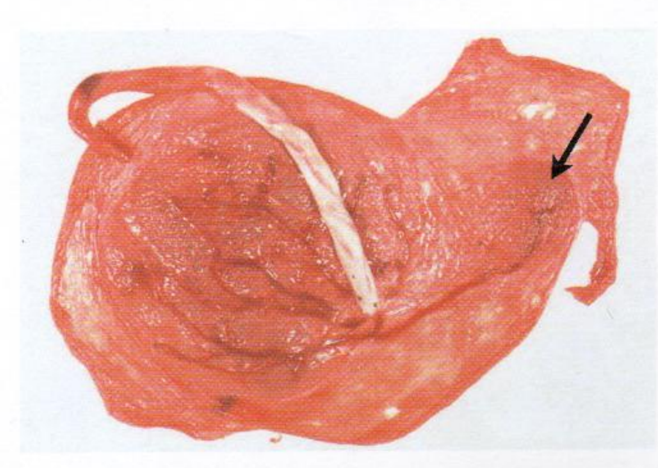


Figura 7 - 14. Fotografía de una placenta a término y una placenta accesoria *(flecha)*. Esta última se desarrolló a partir de un fragmento de vellosidades coriónicas que persistieron a una corta distancia de la placenta principal.

barazo. Si la placenta obstruye completamente dicho orificio, el feto debe nacer mediante cesárea.

Cordón umbilical

La fijación del cordón umbilical a la placenta se ubica normalmente cerca del centro de la superficie fetal de este órgano (véase Figura 7-13*B*), pero se puede situar en cualquier punto. Por ejemplo, su inserción en el borde de la placenta produce una *placenta en raqueta* (véase Figura 7-13*D*) y su fijación a las membranas fetales es una *inserción velamentosa del cordón* (Figura 7-17).

La **ecografía Doppler color de flujo** se puede utilizar en el diagnóstico prenatal de la posición y anomalías estructurales del cordón umbilical y sus vasos. El cordón umbilical suele tener entre 1 y 2 cm de diámetro y 30 a 90 cm de longitud (promedio 55 cm). Los cordones excesivamente largos o cortos son poco frecuentes. Los cordones de gran longitud tienden al prolapso o a enroscarse alrededor del feto (véase Figura 7-21). Es importante reconocer el *prolapso del cordón umbilical* de forma precoz, ya que dicho cordón podría estar comprimido entre la parte del cuerpo fetal que se presenta y la pelvis materna y producir *hipoxia fetal* o anoxia. Si la falta de oxígeno se mantuviese durante un período superior a cinco minutos, se podría dañar el cerebro del feto y causar retraso mental. Un cordón excesivamente corto puede causar la separación prematura de la placenta de la pared uterina durante el embarazo.

El cordón umbilical suele tener dos arterias y una vena rodeadas por tejido conjuntivo mucoso *(gelatina de Wharton)*. Como los vasos umbilicales son más largos que el cordón, es común que se doblen o retuerzan. Frecuentemente forman bucles, originando **nudos falsos** sin importancia; sin embargo, en alrededor del 1% de los embarazos se forman **nudos**

Hemisferio cerebral
Cabeza fetal
Órbita
Corazón fetal
Cordón umbilical
Vejiga urinaria materna
Promontorio del sacro
Placenta
Cordón umbilical
Cuello uterino

Figura 7 - 15. Resonancia magnética (RM) sagital de la pelvis de una mujer embarazada. Se pueden apreciar el feto, la placenta y el cordón umbilical. (Cortesía de la Dra. Shirley McCarthy, Director of MRI, Department of Diagnostic Radiology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, EE.UU.)

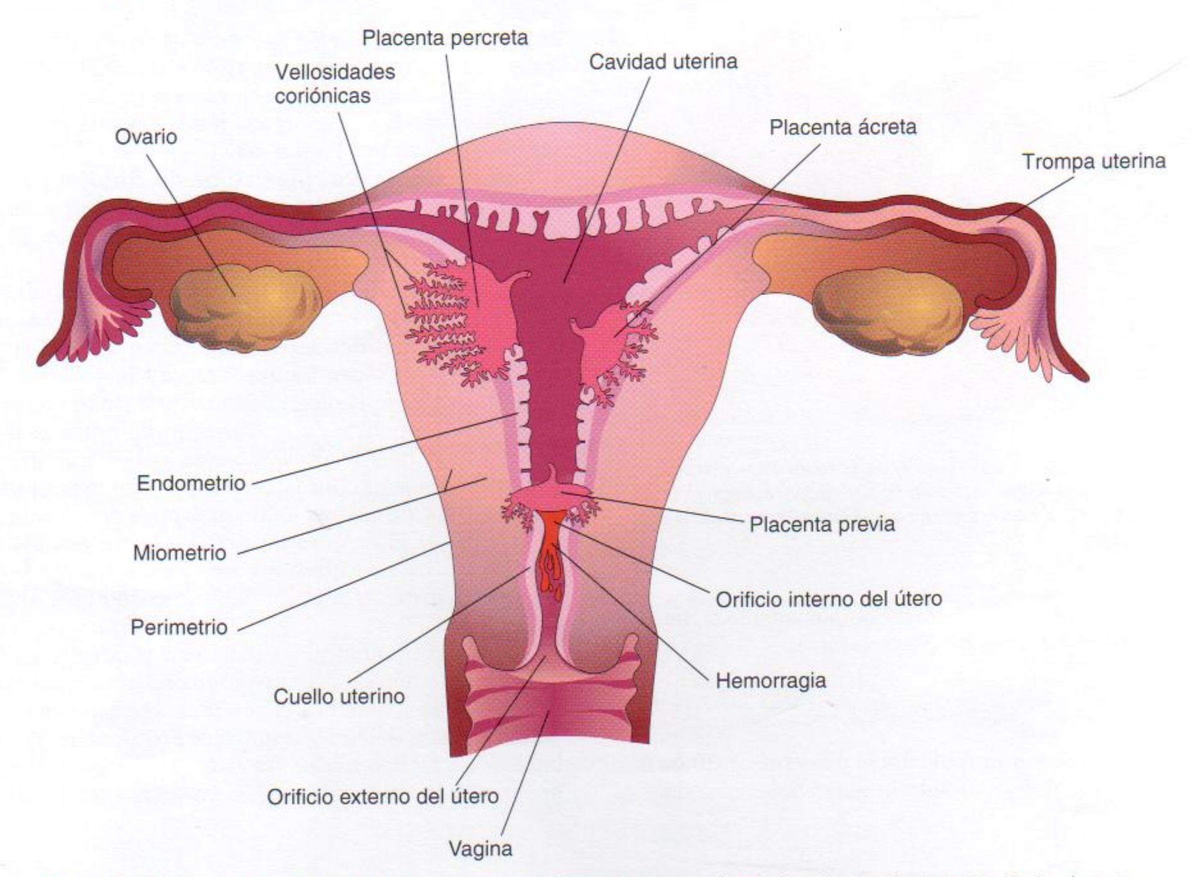


Figura 7-16. Anomalías de la placenta. En la *placenta ácreta* existe una adherencia anómala al miometrio. En la *placenta percreta,* ésta ha penetrado el grosor total del miometrio. En la *placenta previa,* la placenta cubre el orificio interno del útero y obstruye el canal cervical.

verdaderos en el cordón, que se pueden apretar y producir la muerte fetal por *anoxia* (Figura 7-18). En la mayoría de los casos, los nudos se forman durante el trabajo de parto como consecuencia del paso del feto a través de un bucle del cordón. A veces *ocurren circulares sencillas del cordón alrededor del feto* (véase Figura 7-21*B*). En casi una quinta parte de los partos, el cordón se enrolla alrededor del cuello sin comportar un aumento del riesgo fetal.

Muestreo percutáneo de sangre del cordón umbilical

El muestreo percutáneo de sangre del cordón umbilical (MPSU) se puede efectuar para valorar el estado acidobásico fetal con el fin de vigilar el feto y el recién nacido. Se remite al lector al Capítulo 6 para información adicional sobre el MPSU.

Velocimetría Doppler de la arteria umbilical

A medida que avanza la gestación y la invasión trofoblástica de la decidua basal, existe un aumento progresivo de la velocidad del flujo diastólico en las arterias umbilicales. La velocimetría Doppler de la circulación uteroplacentaria y fetoplacentaria se emplea para investigar complicaciones del embarazo como el crecimiento intrauterino retrasado (CIR) y el sufrimiento fetal como consecuencia de hipoxia y asfixia fetal (Figura 7-19). Por ejemplo, existe una asociación estadísticamente significativa entre el CIR y un aumento anómalo de la resistencia de la arteria umbilical.

Ausencia de una arteria umbilical

En alrededor de uno de cada 200 recién nacidos sólo existe una arteria umbilical (Figura 7-20), un trastorno que se puede asociar a anomalías cromosómicas y fetales, especialmente del aparato cardiovascular. *La ausencia de una arteria umbilical se acompaña de una incidencia entre el 15% y el 20% de anomalías cardiovasculares en el feto.* Dicha ausencia se debe a la agenesia o degeneración de este vaso en fases tempranas del desarrollo. La ecografía permite detectar la presencia de una única arteria umbilical y las deficiencias anatómicas relacionadas con ella antes del nacimiento.

Amnios y líquido amniótico

El delgado pero resistente **amnios** forma un **saco amniótico** membranoso lleno de líquido que rodea al embrión y al feto (Figura 7-21). Puesto que el amnios está unido a los bordes del disco embrionario, su unión al embrión (futuro ombligo) se localiza en la superficie ventral después del plegamiento del embrión (Figura 7-22*B*). A medida que el amnios aumenta de tamaño, oblitera de manera gradual la cavidad coriónica y forma el recubrimiento epitelial del cordón umbilical (véase Figura 7-22*C* y *D*).

Líquido amniótico

El líquido amniótico desempeña una función importante en el crecimiento y desarrollo fetales. Inicialmente, las

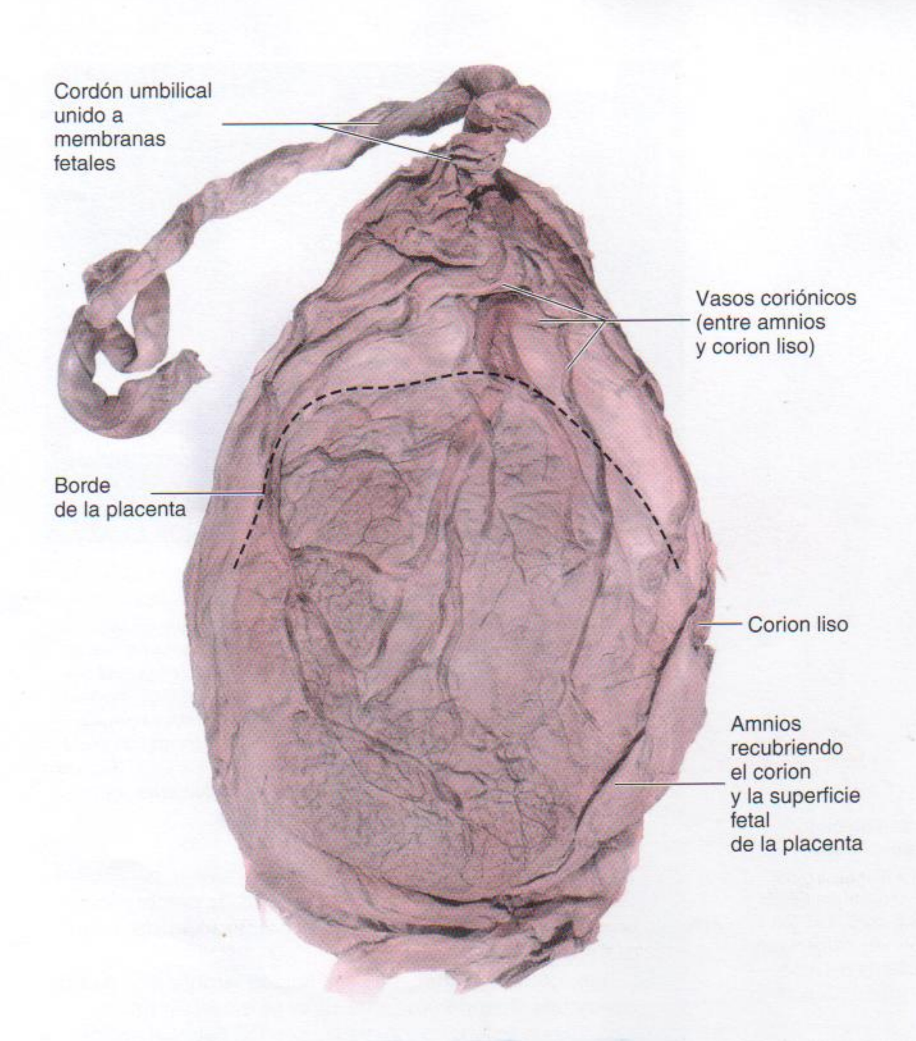


Figura 7 - 17. Fotografía de una placenta con inserción velamentosa del cordón umbilical. Éste se une a las membranas (amnios y corion), pero no a la placenta. Los vasos umbilicales salen del cordón y se extienden entre el amnios y el corion antes de repartirse sobre la placenta. En esta localización los vasos se desgarran con facilidad, especialmente al cruzar el segmento uterino inferior; este último trastorno se conoce como vasos previos. Si se rompen los vasos antes del nacimiento, el feto pierde sangre y puede estar casi exangüe al nacer. (Tomado de Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embryology*, 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2000.)

células amnióticas pueden secretar cierta cantidad de este líquido; sin embargo, la mayor parte del líquido amniótico procede de *tejido materno y el líquido amniótico* pasa por difusión a través de la membrana amniocoriónica desde la decidua parietal (véase Figura 7-7). Posteriormente existe difusión de líquido a través de la placa coriónica de la sangre en el espacio intervelloso de la placenta. Antes de que se produzca la queratinización de la piel, una vía principal de paso de agua y solutos del líquido hístico del feto a la cavidad amniótica es la piel; por consiguiente, el líquido amniótico es semejante al líquido hístico fetal. El aparato respiratorio fetal también secreta líquido, que entra en la cavidad amniótica. El ritmo diario de contribución de líquido a la cavidad amniótica desde ese aparato es de 300 a 400 ml. Al inicio de la semana 11, el feto participa en la formación de líquido amniótico excretando orina hacia la cavidad amniótica. A finales del embarazo, se añade a diario casi medio litro de orina. El volumen del líquido amniótico suele aumentar lentamente, alcanzando unos 30 ml a las 10 semanas, 350 ml a las 20 y entre 700 y 1.000 ml alrededor de las 37 semanas.

Circulación de líquido amniótico

El contenido hídrico del líquido amniótico cambia cada tres horas. A través de la membrana amniocoriónica pasan grandes cantidades de líquido hacia el líquido hístico materno que penetran en los capilares uterinos. También se produce intercambio de líquido con sangre fetal a través del cordón umbilical y en los lugares en los que el amnios se adhiere a la placa coriónica en la superficie fetal de la placenta (véanse Figuras 7-7 y 7-13*B*); en consecuencia, el líquido amniótico se encuentra en equilibrio con la circulación fetal.

El feto ingiere líquido amniótico, que es absorbido por los aparatos respiratorio y digestivo fetales. Se ha estimado que el feto deglute hasta 400 ml de líquido amniótico al día en las últimas etapas del embarazo. El líquido pasa al torrente sanguíneo fetal, y los productos de desecho presentes en éste atraviesan la membrana placentaria y entran en la sangre materna del espacio intervelloso. Los riñones excretan el exceso de agua de la sangre fetal, que regresa al saco amniótico a través de las vías urinarias fetales.

Alteraciones del volumen del líquido amniótico

Los volúmenes bajos de líquido amniótico en cualquier edad gestacional, **oligohidramnios** (p. ej., 400 ml en el tercer trimestre), se deben, en la mayoría de los casos, a una insuficiencia placentaria con disminución del flujo sanguíneo placentario. La rotura antes de término de la membrana coriónica se produce en, aproximadamente, un 10% de los embarazos y constituye la causa más común de oligohidramnios. Cuando existe una **agenesia renal** (falta de formación del riñón), la ausencia de contribución de la orina

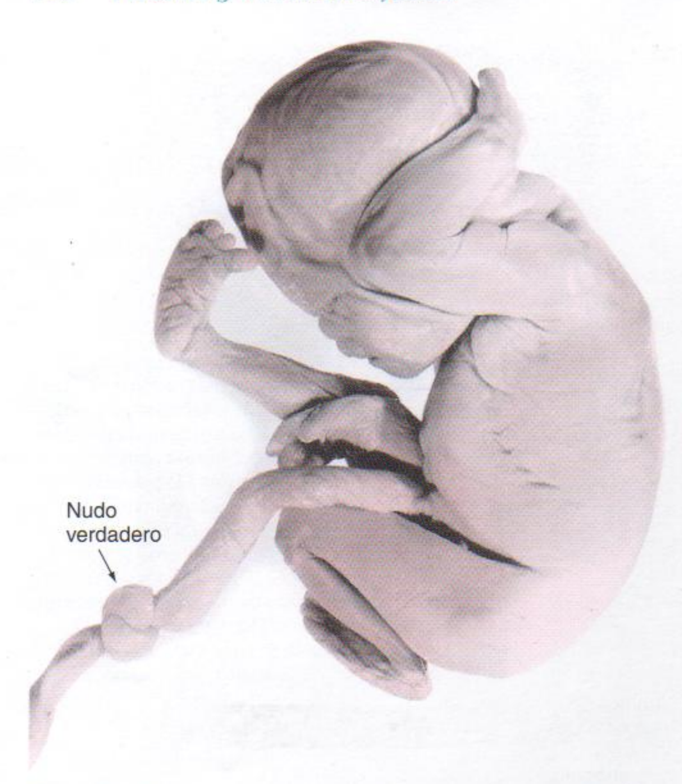


Figura 7 - 18. Fotografía de un feto de 20 semanas con un nudo verdadero *(flecha)* en el cordón umbilical. Mitad del tamaño real. El diámetro del cordón es mayor en la porción cercana al feto, lo que indica que se ha producido una obstrucción del flujo sanguíneo desde el feto en las arterias umbilicales y compresión de la vena umbilical. Sin duda, este nudo originó una anoxia grave (disminución de oxígeno en tejidos y órganos) y fue una causa importante de la muerte del niño. (Tomado de Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embryology,* 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2000.)

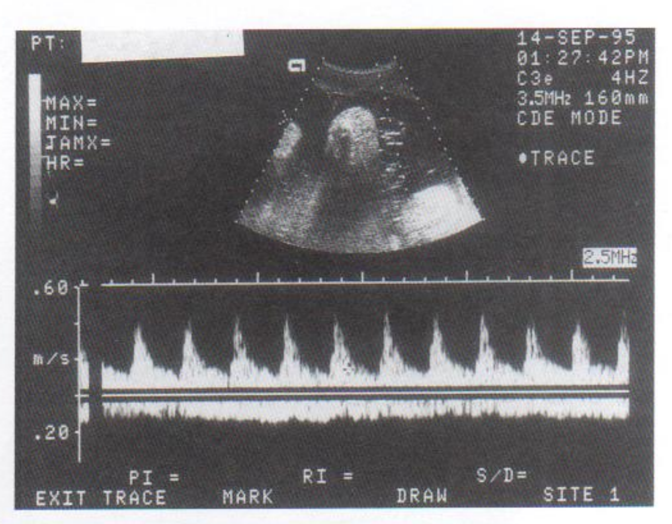


Figura 7 - 19. Velocimetría Doppler del cordón umbilical. La forma de onda arterial *(arriba)* ilustra el flujo anterógrado, con picos altos y velocidades bajas durante la diástole. Esta combinación sugiere una elevada resistencia de la placenta al flujo sanguíneo placentario. Puesto que este índice varía a lo largo de la gestación, es importante saber que se trataba de un embarazo de 18 semanas. El patrón de flujo es normal para este período. El flujo no pulsátil en la dirección negativa opuesta representa el retorno venoso desde la placenta. Ambas formas de onda son normales para esta edad gestacional. (Cortesía del Dr. C. R. Harman, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of Maryland, Baltimore, Maryland, EE.UU.)

fetal al líquido amniótico es el motivo principal de oligohidramnios. Una disminución similar del líquido ocurre cuando hay una **uropatía obstructiva** (obstrucción de las vías urinarias). Entre las complicaciones del oligohidramnios se encuentran anomalías fetales (hipoplasia pulmonar, defectos faciales y de las extremidades), debidas a la compresión del feto por la pared uterina. Asimismo, la compresión del cordón umbilical es una posible complicación del oligohidramnios grave.

Los grandes volúmenes de líquido amniótico, **polihidramnios** (hidramnios), que superan los 2.000 ml se originan cuando el feto no ingiere la cantidad habitual de líquido amniótico. La mayor parte de los casos de polihidramnios (60%) son idiopáticos (causa desconocida), el 20% se debe a factores maternos y el 20% son de origen fetal (Figura 7-23). El polihidramnios se puede asociar a anomalías graves del sistema nervioso central, como meroanencefalia (anencefalia). Cuando se presentan otras anomalías, como la **atresia esofágica** (bloqueo), el feto es incapaz de deglutir líquido amniótico (véanse Capítulos 11 y 12), el cual se acumula porque

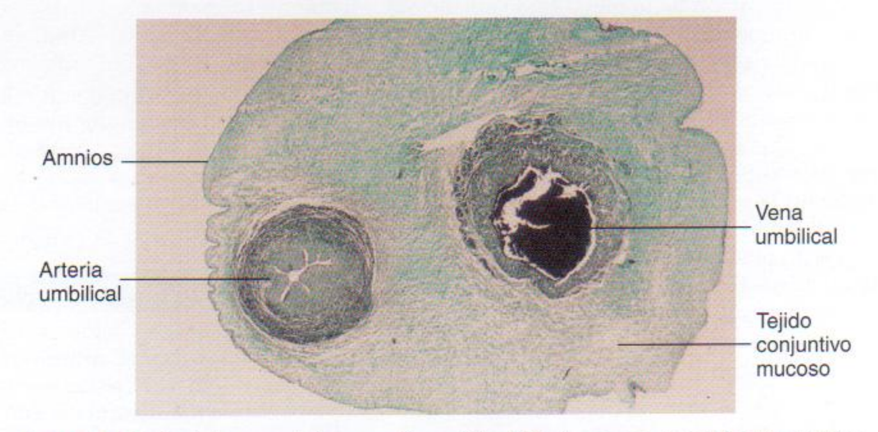


Figura 7 - 20. Corte transversal de un cordón umbilical. Obsérvese que el cordón está envuelto por una capa simple de epitelio derivado del amnios que lo reviste. Contiene un tejido conjuntivo mucoso central (gelatina de Wharton). Obsérvese también que el cordón tiene únicamente una arteria. Generalmente hay dos arterias y una vena. La vena, que conduce sangre oxigenada desde la placenta, tiene una característica poco habitual al estar constituida principalmente por túnica media. (Cortesía del profesor V. Becker, Pathologisches Institut der Universität, Erlangen, Alemania.)

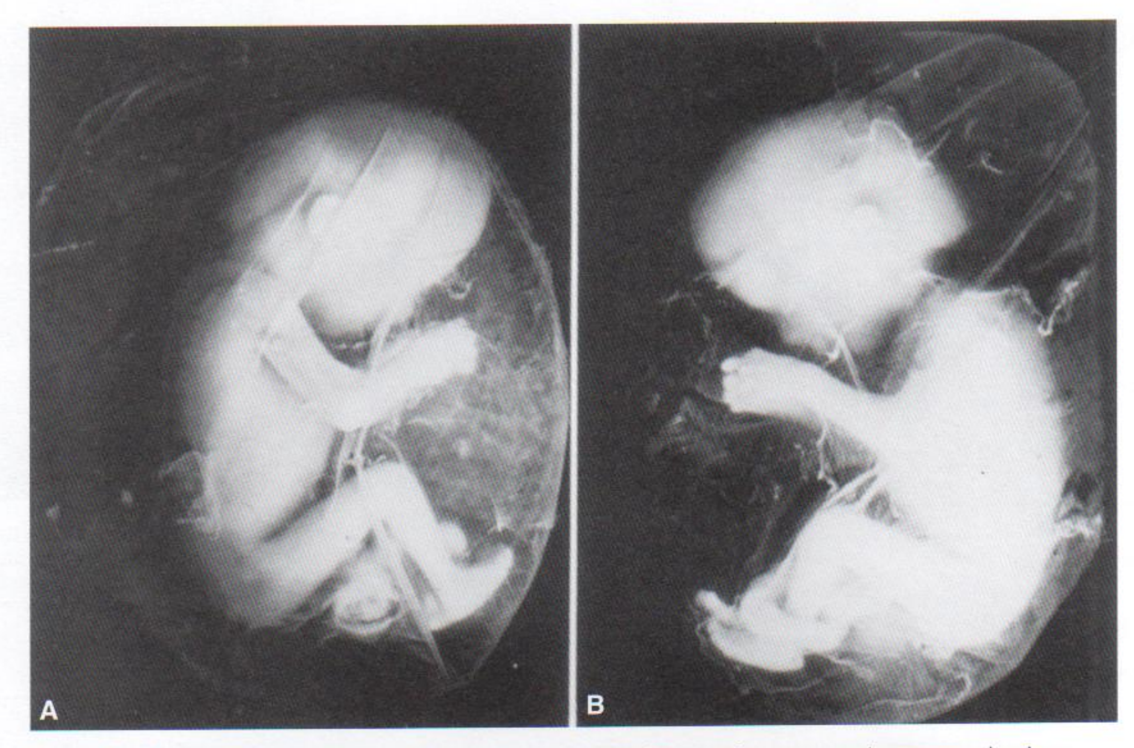


Figura 7 - 21. Fotografías de un feto de 12 semanas en su saco amniótico. Este feto y sus membranas proceden de un aborto espontáneo. Se extrajo del saco coriónico, con el saco amniótico intacto. Tamaño real. En *B*, obsérvese que el cordón umbilical se enrosca en el tobillo izquierdo del feto. Las circulares del cordón alrededor de partes del feto afectan su desarrollo, cuando se hallan tan apretadas que obstruyen la circulación dirigida hacia dichas regiones.

no puede pasar al estómago e intestinos fetales para su absorción. La *ecografía* se ha convertido en la técnica de elección para diagnosticar el polihidramnios.

Intercambio de líquido amniótico

Entre las circulaciones materna y fetal se mueven grandes volúmenes de líquido amniótico en ambas direcciones, por lo general a través de la membrana placentaria. También es normal la ingesta de este líquido por parte del feto. La mayor parte del líquido pasa a las vías digestivas, pero una parte del mismo se introduce en los pulmones. En cualquier caso, el líquido se absorbe y entra en la circulación fetal. A continuación pasa a la circulación materna a través de la membrana placentaria.

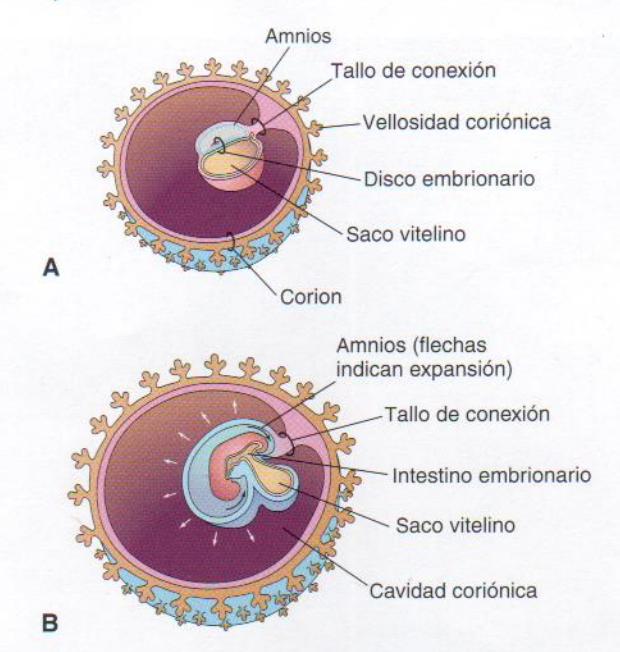
Composición del líquido amniótico

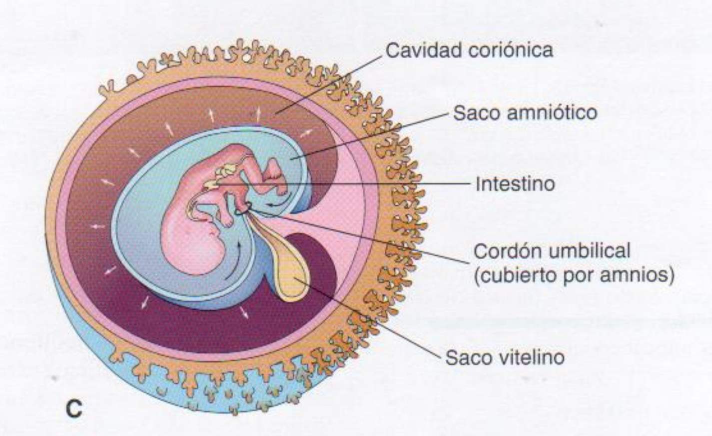
Alrededor del 99% del líquido de la cavidad amniótica es agua. El líquido amniótico es una solución en la que se encuentra suspendido material no disuelto (p. ej., células epiteliales fetales descamadas y porciones casi idénticas de sales orgánicas e inorgánicas). La mitad de los constituyentes orgánicos son proteínas; la otra mitad está formada por carbohidratos, lípidos, enzimas, hormonas y pigmentos. A medida que avanza el embarazo se modifica la composición del líquido amniótico al añadirse productos de excreción del feto (*meconio* [heces fecales] y orina). Puesto que la orina fetal entra en este líquido, se pueden realizar estudios sobre sistemas enzimáticos fetales, aminoácidos, hormonas y otras sustancias en el líquido extraído mediante **amniocentesis** (véase Capítulo 6). Los estudios de células presentes en el líquido amniótico permiten diagnosticar el sexo del feto y detectar la existencia de anomalías cromosómicas fetales, como la trisomía del cromosoma 21, que origina el síndrome de Down. Además, con frecuencia se llevan a cabo análisis de fluorescencia por hibridación *in situ* (FISH) en células fetales cuando existen antecedentes familiares o indicaciones clínicas de determinados trastornos genéticos. La presencia de *concentraciones elevadas de alfafetoproteína* (AFP) en el líquido amniótico suele indicar un defecto grave del tubo neural (p. ej., menoranencefalia). Los *valores bajos de AFP* pueden indicar anomalías cromosómicas, como la trisomía del cromosoma 21 (véase Capítulo 8).

Importancia del líquido amniótico

El embrión, suspendido en el líquido amniótico por el cordón umbilical, flota libremente. El líquido amniótico ejerce funciones críticas en el desarrollo normal del feto. El líquido amniótico normal:

- permite el crecimiento externo simétrico del embrión y el feto
- actúa como una barrera frente a las infecciones
- permite el desarrollo normal de los pulmones fetales
- evita la adherencia del amnios al embrión y al feto
- protege al embrión y al feto frente a lesiones al distribuir los impactos que la madre recibe
- ayuda a controlar la temperatura corporal del embrión al mantener una temperatura relativamente constante
- permite que el feto se mueva libremente; de este modo, colabora en el desarrollo muscular de las extremidades, por ejemplo.





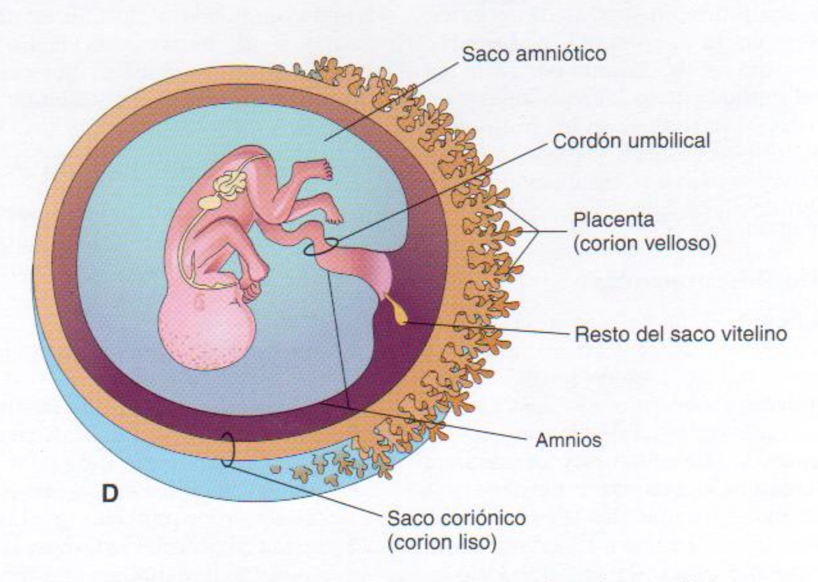


Figura 7 – 22. Dibujos que ilustran cómo crece el amnios, llena el saco coriónico y envuelve el cordón umbilical. Obsérvese que parte del saco vitelino se incorpora en el embrión como el intestino primitivo. También se muestran la formación de la parte fetal de la placenta y la degeneración de las vellosidades coriónicas. *A,* Tres semanas. *B,* Cuatro semanas. *C,* Diez semanas. *D,* Veinte semanas.

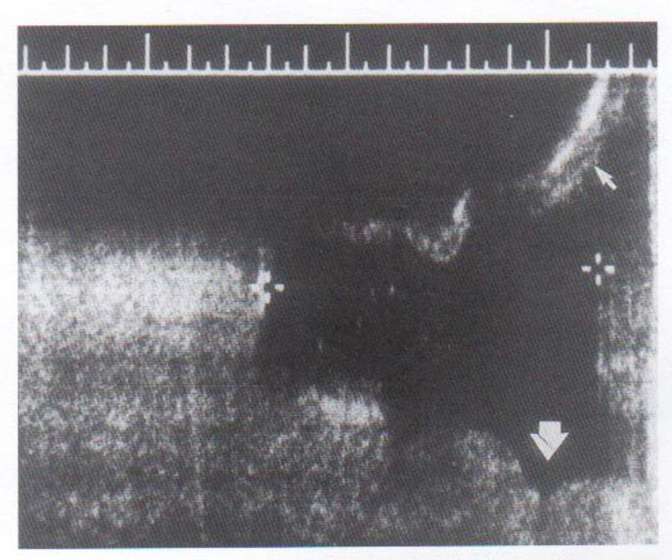


Figura 7 - 23. Ecografía realizada a las 22 semanas de gestación. La isoinmunización Rh grave produce múltiples efectos. Obsérvense el polihidramnios (hidramnios), con bolsas de líquido amniótico que miden 10 cm o más *(entre los cursores blancos)*. La placenta *(derecha y abajo)* está muy deformada por edema *(flecha grande)*. El feto tiene anasarca (infiltración generalizada de líquido de edema en los tejidos subcutáneos), con edema del cuero cabelludo *(indicados con flecha pequeña)*. (Cortesía de C. R. Harman, MD, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of Mariland, Baltimore, Maryland.)

- participa en el mantenimiento de la homeostasia de líquidos y electrólitos

Rotura prematura de las membranas fetales

La rotura de la membrana amniocoriónica representa la causa más común de un trabajo de parto y parto prematuros, la complicación más frecuente que origina el oligohidramnios. La ausencia de líquido amniótico también retira una protección importante del feto frente a las infecciones. La rotura del amnios puede causar diversas anomalías fetales que constituyen el *síndrome de bridas amnióticas* (SBA) o *complejo de alteración por bridas amnióticas* (CABA). La incidencia de SBA es de, aproximadamente, uno por cada 1.200 nacimientos vivos. En la actualidad es posible efectuar un diagnóstico ecográfico prenatal. Las malformaciones producidas por SBA abarcan desde constricción digital hasta defectos graves del cuero cabelludo, craneofaciales y viscerales. Probablemente, el origen de tales anomalías esté relacionado con la constricción por las bridas amnióticas circundantes (Figura 7-24). Otros factores heterogéneos pueden estar implicados. Se desconoce la patogenia de estas anomalías.

Saco vitelino

En los Capítulos 3 y 5 se describió el desarrollo inicial del saco vitelino. A los 32 días, el saco vitelino es grande (véase Figura 7-2). Hacia la décima semana, este saco se ha reducido a un resto en forma de pera de unos 5 mm de diámetro (véase Figura 7-22*C*) y está conectado al intestino medio por un estrecho *tallo vitelino*. Después de 20 semanas, el saco vitelino es muy pequeño (véase Figura 7-22*D*) y no suele ser visible posteriormente. Este saco se puede observar mediante ecografía a comienzos de la quinta semana (véase Capítulo 5). La presencia de los sacos amnióticos y vitelino permite realizar un reconocimiento y determinación precoces del embrión. El saco vitelino se puede reconocer en los estudios ecográficos hasta el final del primer trimestre.

Importancia del saco vitelino

Aunque el saco vitelino no es funcional en lo que respecta al almacenamiento de vitelo, su presencia es importante por diversos motivos:

- Desempeña una función en la *transferencia de nutrientes* hacia el embrión durante la segunda y tercera semanas, en las que se establece la circulación uteroplacentaria.
- El *desarrollo de la sangre* ocurre en primer lugar en el mesodermo extraembrionario bien vascularizado que recubre la pared del saco vitelino a comienzos de la tercera semana (véase Capítulo 4) y continúa su formación en ese lugar hasta el inicio de la actividad hematopoyética en el hígado durante la sexta semana.
- Durante la cuarta semana, el endodermo del saco vitelino se incorpora al embrión como el *intestino primitivo* (véase Figura 5-1). Su endodermo, derivado del epiblasto, da lugar al epitelio de la tráquea, bronquios, pulmones y vías digestivas.
- La tercera semana aparecen *células germinales primordiales* en el revestimiento endodérmico de la pared del saco vitelino, que ulteriormente migran hacia las glándulas sexuales en desarrollo (véase Capítulo 13). Esas células se diferencian en células germinales (espermatogonia en varones y ovogonia en mujeres).

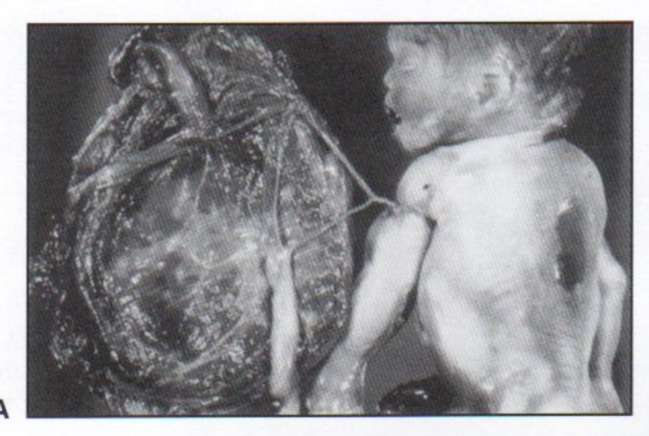
Destino del saco vitelino

A las 10 semanas, el pequeño saco vitelino se encuentra en la cavidad coriónica entre la cavidad amniótica y el saco coriónico (véase Figura 7-22*C*). A medida que avanza el embarazo, el saco vitelino sufre un proceso de atrofia y, finalmente, se hace muy pequeño (véase Figura 7-22*D*). En casos muy poco frecuentes, el saco vitelino se mantiene a lo largo del embarazo y aparece bajo el amnios como una estructura de reducido tamaño en la superficie fetal de la placenta en la proximidad de su unión al cordón umbilical. El mantenimiento del saco vitelino carece de importancia. El *tallo vitelino* se suele desprender del asa del intestino medio a finales de la sexta semana. En alrededor del 2% de los adultos, la parte intraabdominal proximal del saco vitelino se mantiene como un *divertículo ileal* (*divertículo de Meckel* [véase Capítulo 12]).

Alantoides

El desarrollo inicial del alantoides se describió en el Capítulo 4. Durante la tercera semana tiene aspecto de divertículo semejante a una salchicha en la pared caudal del saco vitelino que se extiende hacia el tallo de conexión (Figura 7-25*A*). A lo largo del segundo mes degenera la parte extraembrionaria del alantoides (véase Figura 7-25*B*). A pesar de que el alantoides carece de funcionalidad en embriones humanos, es importante por cuatro motivos:

- La formación de sangre se produce en su pared durante las semanas tercera a quinta.



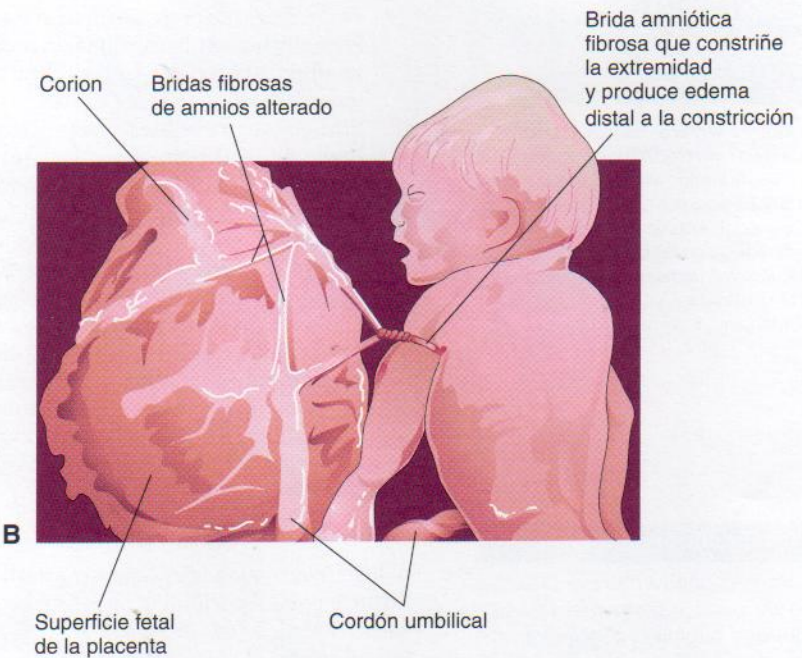


Figura 7 - 24. *A,* Fotografía de un feto con el síndrome de bridas amnióticas (SBA), que muestra bridas amnióticas que aprietan el brazo izquierdo. (Cortesía del profesor V. Becker, Pathologisches Institut der Universität, Erlangen, Alemania). *B,* Dibujo que indica las estructuras que se muestran en *A.*

- Sus vasos sanguíneos se mantienen como la vena y arterias umbilicales.
- El líquido de la cavidad amniótica difunde hacia la vena umbilical y penetra en la circulación fetal por el paso de sangre materna a través de la membrana placentaria.
- La porción intraembrionaria del alantoides va desde el ombligo hasta la vejiga urinaria, con la cual se continúa. A medida que la vejiga aumenta de tamaño, el alantoides involuciona y forma un tubo grueso, el **uraco.** Después del nacimiento, el uraco se convierte en un cordón fibroso, el **ligamento umbilical medio,** que se extiende desde el vértice de la vejiga urinaria hasta el ombligo. En el Capítulo 13 se recogen las anomalías del uraco y su importancia clínica.

Quistes alantoideos

Una masa quística en el cordón umbilical podría representar los restos de la porción extraembrionaria del alantoides (Figura 7-26). Estos quistes desaparecen, pero *pueden ir acompañados de onfalocele,* una herniación congénita de las vísceras hacia la parte proximal del cordón umbilical (véase Capítulo 12).

Embarazos múltiples

Los embarazos múltiples conllevan riesgos más elevados de morbimortalidad fetal que las gestaciones únicas. Los riesgos son progresivamente mayores a medida que aumenta el número de fetos. Los embarazos múltiples son más frecuentes en la actualidad como consecuencia de la estimulación de la ovulación que sucede cuando se administran gonadotropinas exógenas a mujeres con insuficiencia ovárica, así como a aquellas tratadas mediante fecundación *in vitro* y transferencia de embriones. En EE.UU. nacen **gemelos** en uno de cada 85 embarazos, **trillizos** en uno de cada 90^2 embarazos, **cuatrillizos** alrededor de uno cada 90^3 gestaciones y **quintillizos** cerca de uno cada 90^4 embarazos. Estas estimaciones aumentan cuando se ha estimulado la ovulación mediante hormo-

Figura 7 - 25. Dibujos del desarrollo y destino habitual del alantoides. *A,* Embrión de tres semanas. *B,* Feto de nueve semanas. *C,* Feto masculino de tres meses. *D,* Mujer adulta. El alantoides no funcional forma el uraco en el feto y el ligamento umbilical medio en adultos.

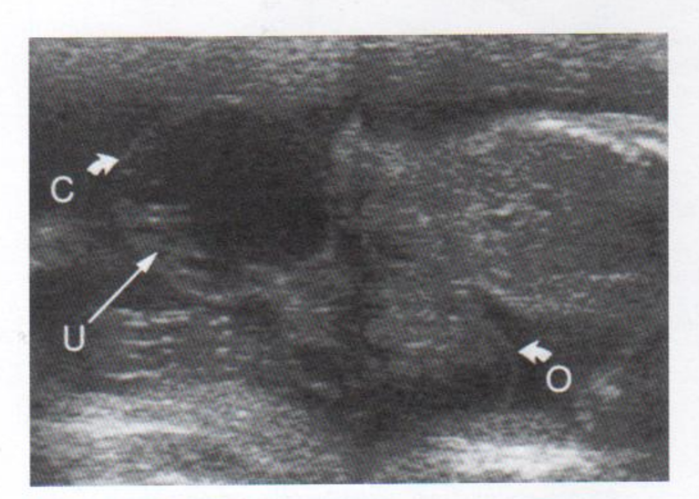


Figura 7 - 26. Ecografía del cordón umbilical (U) de un feto que muestra un quiste alantoideo (C), que se asocia a un onfalocele (O) o herniación de vísceras hacia la parte proximal del cordón umbilical. (Tomado de Townsend RR: Ultrasound evaluation of the placenta and umbilical cord. *En* Callen PW [ed.]: *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology,* 3.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1994.)

nas, una técnica de uso general en mujeres estériles por oclusión tubaria.

Gemelos y membranas fetales

Los gemelos que se originan a partir de dos cigotos se denominan **gemelos dicigóticos** (DC) o fraternos (Figura 7-27), mientras que los que proceden de un único cigoto se conocen como **gemelos monocigóticos** (MC) o idénticos (Figura 7-28). Las membranas fetales y placentas varían según el origen de los gemelos (Tabla 7-1). En el caso de tratarse de gemelos MC, el tipo de placenta y membranas formadas depende de cuándo ocurre el proceso de gemelación. *Aproximadamente dos tercios de los gemelos son DC.* La frecuencia de gemelos DC muestra llamativas diferencias raciales, pero la *incidencia de gemelos MC es semejante en todas las poblaciones.* Asimismo, la tasa de gemelos MC depende poco de la edad de la madre, mientras que *la tasa de gemelos DC aumenta al hacerlo la edad materna.*

El estudio de gemelos es importante en la genética humana debido a su utilidad para comparar los efectos del sexo y el ambiente en el desarrollo. Cuando un trastorno anómalo no muestra un patrón genético sencillo, la comparación de su incidencia en gemelos MC y DC puede revelar la participación de mecanismos hereditarios. La tendencia de aparición de gemelos DC, pero no MC, en familias es un indicio de la influencia hereditaria. Los estudios realizados en una población mormona mostraron que el genotipo de la madre afecta a la frecuencia de ge-

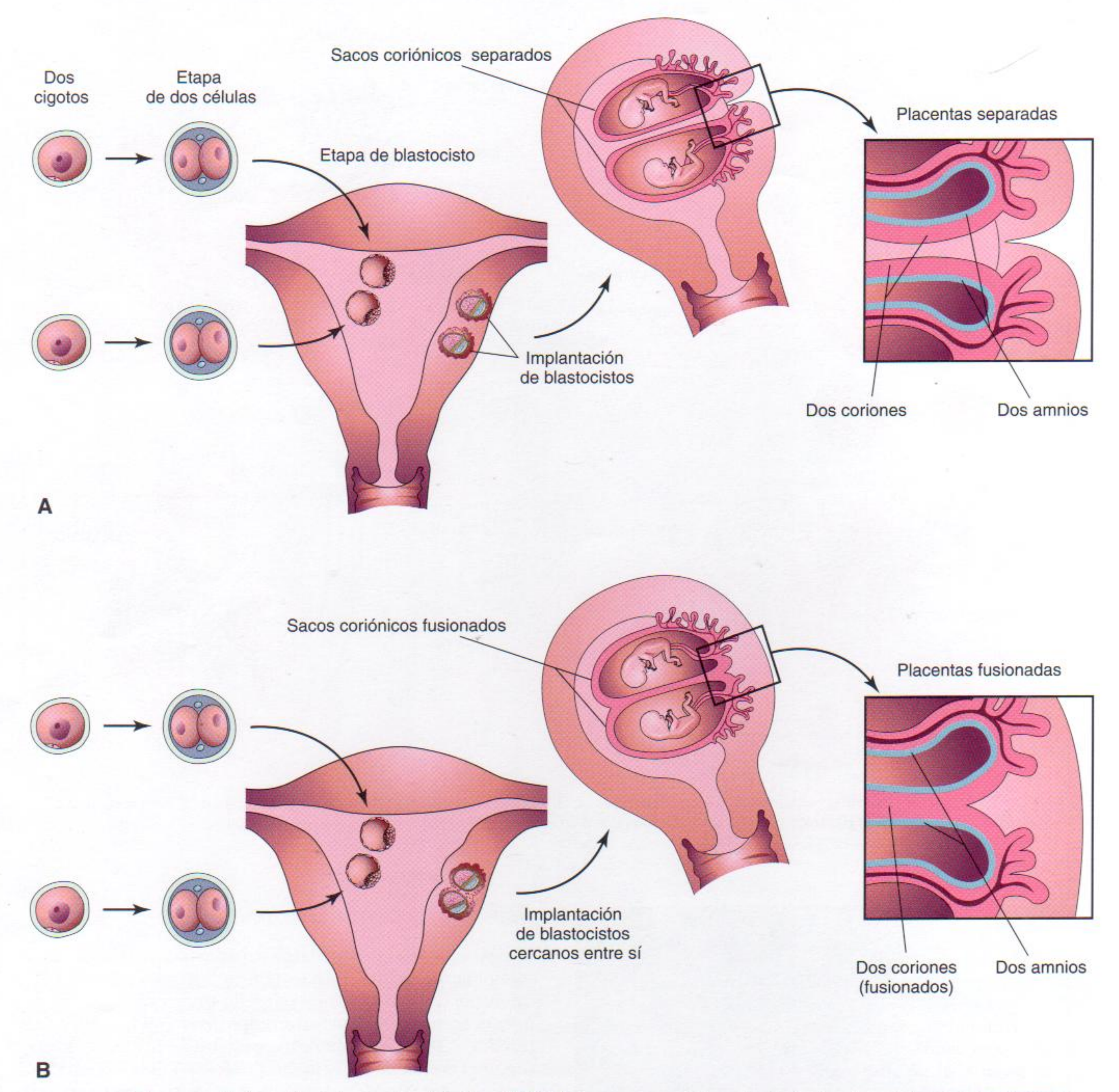


Figura 7 - 27. Diagramas del desarrollo de los gemelos dicigóticos (DC). Obsérvese que se originan de dos cigotos. Las relaciones de membranas y placentas fetales se muestran para los casos en que *A,* los blastocistos se implantan por separado, y *B,* los blastocistos se implantan cerca. En ambos casos hay dos amnios y dos coriones. Las placentas se suelen fusionar cuando se implantan cerca.

melos, mientras que el del padre carece de efecto. Asimismo, se ha observado que si los primeros hijos que nacen son gemelos, la frecuencia de gemelos u otro tipo de embarazo múltiple es casi cinco veces mayor en la siguiente gestación que en la población general.

Anastomosis de vasos sanguíneos placentarios

En ocasiones se producen anastomosis entre los vasos sanguíneos de placentas fusionadas de gemelos DC, lo que origina **mosaicismo eritrocitario.** Las extremidades de estos gemelos DC tienen eritrocitos de dos tipos distintos debido al intercambio de estas células entre ambas circulaciones. La anastomosis de vasos sanguíneos placentarios se produce frecuentemente en el ganado y causa esterilidad en hembras de ganado vacuno, que nacen gemelas de un ternero macho. Son estériles por las hormonas masculinas que llegan a ellas a través de los vasos placentarios anastomosados. Cuando se producen anastomosis vasculares placentarias en gemelos DC humanos, en casos en los que un feto es masculino y otro femenino, no se produce masculinización del femenino, pero el trastorno anastomótico puede dar lugar a *quimeras de grupo sanguíneo* o personas con poblaciones de células sanguíneas de dos genotipos que pertenecen a cigotos diferentes.

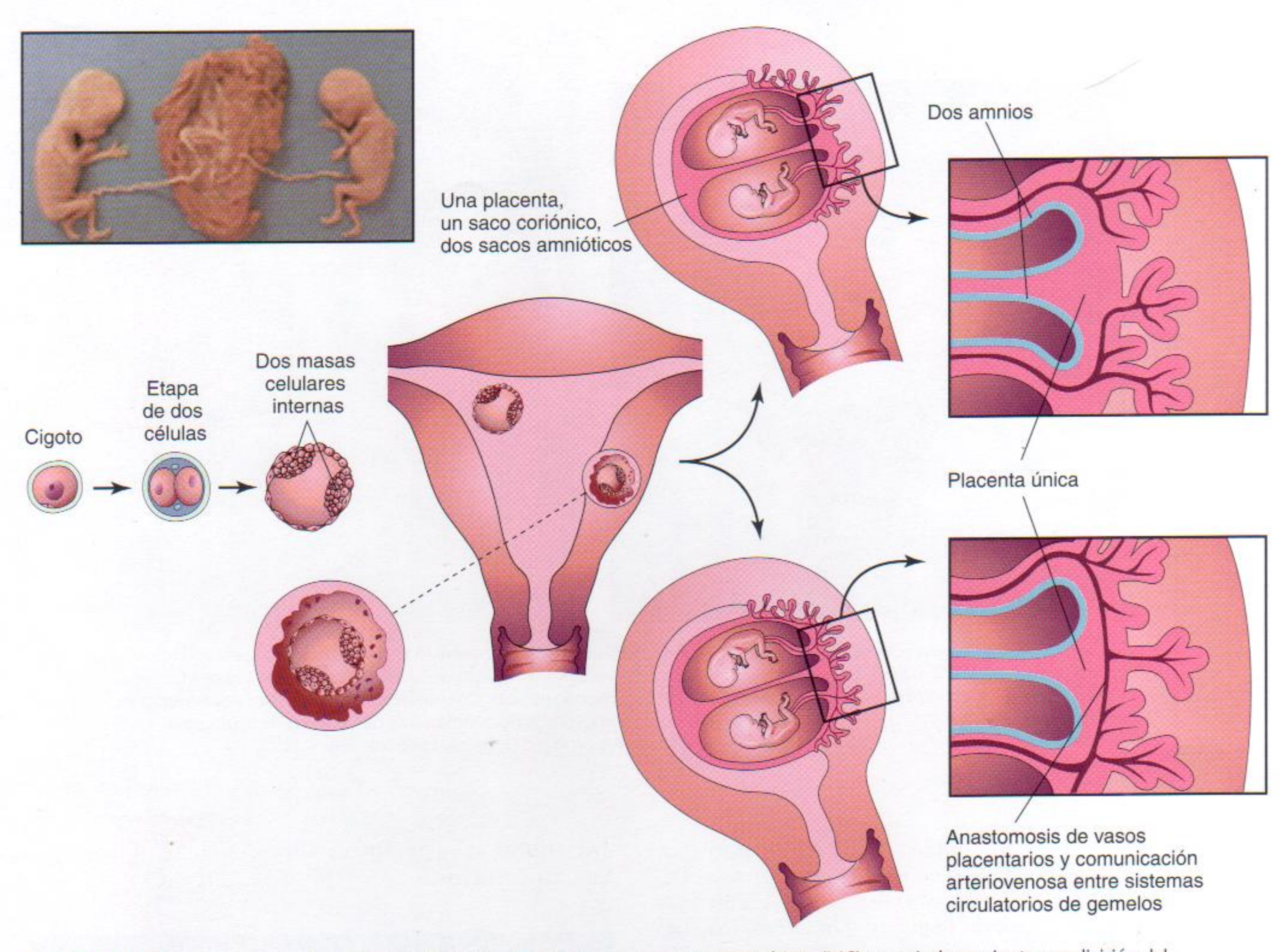


Figura 7-28. Diagramas que ilustran cómo se desarrolla el 65% de los gemelos monocigóticos (MC) a partir de un cigoto por división del embrioblasto (masa celular interna del blastocisto). Casi siempre estos gemelos cuentan con amnios separados, saco coriónico único y placenta común. Si se produce anastomosis de los vasos placentarios, un gemelo puede recibir la mayor parte de la nutrición de la placenta. *Recuadro,* Gemelos monocigóticos a las 17 semanas de gestación. (Cortesía del Dr. Robert Jordan.)

Síndrome de transfusión feto-fetal

Este síndrome se produce en hasta un 30% de los gemelos MC monocoriónicos diamnióticos. Existe una derivación de sangre arterial de un gemelo a otro a través de anastomosis arteriovenosas hacia la circulación venosa del otro hermano. El donante es pequeño, pálido y anémico (Figura 7-29), mientras que el gemelo receptor es de gran tamaño y *policitémico,* con un aumento del número de eritrocitos por encima del nivel normal. La placenta muestra anomalías semejantes; la parte de la placenta que nutre al gemelo anémico es pálida, mientras que la porción que alimenta al policitémico presenta un color rojo oscuro. En los casos mortales, la muerte es consecuencia de la anemia en el donante y de insuficiencia cardíaca congestiva en el receptor.

Gemelos dicigóticos

Dado que proceden de la fecundación de dos ovocitos, los gemelos DC se desarrollan a partir de dos cigotos y pueden ser del mismo o distinto sexo (véase Figura 7-27). Por este mismo motivo, no son más similares desde el punto de vista genético que los hermanos o hermanas nacidos en momentos distintos. El único rasgo que tienen en común

Tabla 7-1. Frecuencia de tipos de placentas y membranas fetales en gemelos monocigóticos (MC) y dicigóticos (DC)

	Corion único		Dos coriones	
Cigosidad	*Amnios único*	*Dos amnios*	*Placentas fusionadas**	*Dos placentas*
MC	Muy raro	65%	25%	10%
DC	—	—	40%†	60%

Modificado ligeramente de Thompson MW, McInnes RR, Willard HF: *Thompson & Thompson Genetics in Medicine,* 5.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1991.

* Resultado de una fusión secundaria.

† Gemelos DC, cada uno de los miembros del tipo más común tiene un saco amniótico y coriónico, pero las placentas pueden estar fusionadas (Figura 7-27*B*).

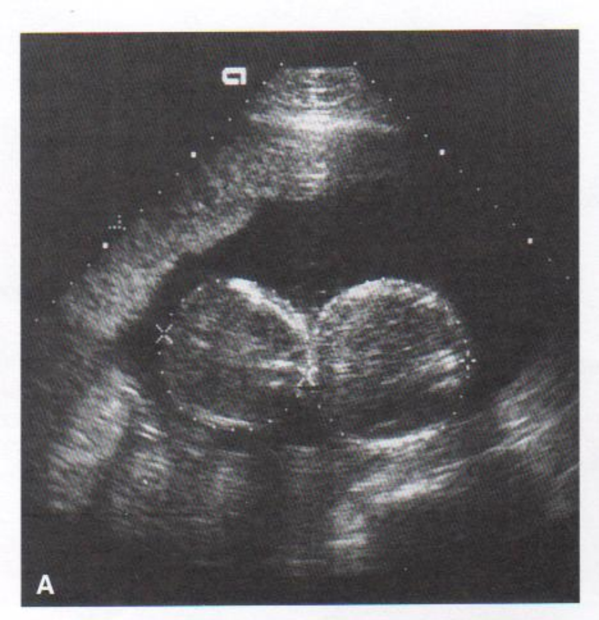




Figura 7 - 29. *A,* Imagen ecográfica de gemelos discordantes (embarazo de 24 semanas), síndrome de transfusión feto-fetal. (Cortesía del Dr. G. J. Reid, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of Manitoba, Women's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.) *B,* Gemelos monocigóticos diamnióticos monocoriónicos que muestran gran diferencia de tamaño, consecuencia de la anastomosis arteriovenosa no compensada de los vasos de la placenta. Se derivó sangre del gemelo más pequeño al más grande, lo que produce el síndrome de transfusión fetal.

es que se encontraban en el útero de su madre al mismo tiempo (es decir, «compañeros de matriz»). *Los gemelos DC siempre tienen dos amnios y dos coriones,* pero estos últimos y las placentas se pueden fusionar. **Los gemelos DC muestran una tendencia hereditaria.** El riesgo de reaparición en familias es alrededor del triple del correspondiente a la población general. La incidencia de gemelos DC es muy variable y se sitúa en uno de cada 500 asiáticos, 1 de 125 caucásicos y hasta 1 de 20 en algunas poblaciones africanas.

Gemelos monocigóticos

Al proceder de la fecundación de un ovocito y desarrollarse a partir de un cigoto (véase Figura 7-28), *los gemelos MC son del mismo sexo, idénticos desde el punto de vista genético y muy similares de aspecto físico.* Las diferencias físicas entre ambos son consecuencia del ambiente; por ejemplo, debido a anastomosis de los vasos placentarios (Figura 7-29). Los gemelos MC suelen iniciarse en la etapa de blastocisto, alrededor del final de la primera semana, y son consecuencia de la división del embrioblasto en dos primordios embrionarios. Posteriormente se desarrollan dos embriones, cado uno en su propio saco amniótico, en el mismo saco coriónico y comparten una **placenta común,** una placenta gemelar monocoriónica-biamniótica. Rara vez, la separación inicial de los blastómeros embrionarios (p. ej., durante las fases de dos a ocho células) produce gemelos MC con dos amnios, dos coriones y dos placentas que pueden estar o no fusionadas (Figura 7-30). En esos casos, es imposible determinar exclusivamente a partir de las membranas si los gemelos son MC o DC. Con el fin de establecer la relación de los gemelos del mismo sexo con grupos sanguíneos similares, se debe esperar a que se desarrollen características como el color de ojos y las huellas dactilares.

Determinación de la cigosidad de los gemelos

La determinación de la cigosidad de los gemelos es importante en el trasplante de órganos y tejidos (p. ej., *trasplantes de médula ósea*). En la actualidad se realiza por medio del *diagnóstico molecular,* ya que solamente dos personas que no son gemelas MC mostrarán con seguridad diferencias en alguno de los numerosos marcadores de ADN que se pueden estudiar.

Alrededor del 35% de los gemelos MC proceden de la separación temprana de blastómeros embrionarios; es decir, durante los tres primeros días del desarrollo (Figura 7-30). El 65% restante se origina a finales de la primera semana del desarrollo (véase Figura 7-28). La división tardía de células embrionarias iniciales, como la división del disco embrionario durante la segunda semana, produce gemelos MC que se encuentran en un saco amniótico y un saco coriónico (Figura 7-31*A*). La *placenta gemelar monocoriónica-monoamniótica* se asocia a una mortalidad fetal cercana al 50%. Estos gemelos MC no suelen nacer vivos debido a que con frecuencia sus cordones umbilicales se enredan tanto que la circulación sanguínea a través de sus vasos se interrumpe y uno o ambos fetos muere. *La ecografía desempeña una función importante en el diagnóstico y control de los embarazos múltiples* (Figuras 7-29*A* y 7-32). La evaluación ecográfica es necesaria para identificar diversos trastornos que podrían complicar el embarazo gemelar MC, como crecimiento intrauterino retrasado (CIR), sufrimiento fetal y parto prematuro.

En algunas ocasiones los gemelos MC pueden ser distintos respecto a anomalías congénitas y trastornos genéticos, a pesar de proceder de un mismo cigoto. Además de las

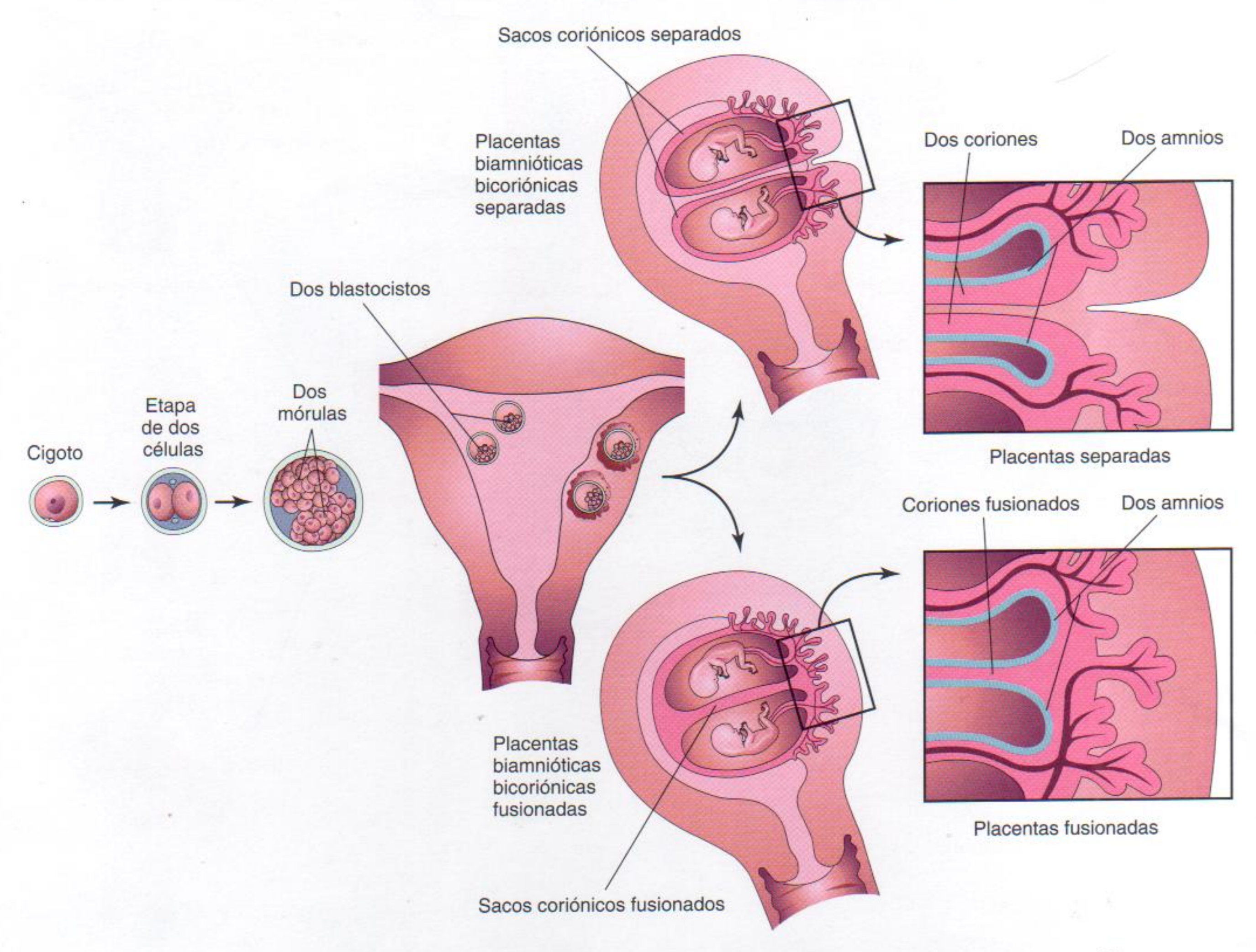


Figura 7-30. Diagramas que ilustran cómo se desarrolla el 35% de los gemelos monocigóticos (MC) a partir de un cigoto. La separación de blastómeros tiene lugar en cualquier momento desde la etapa de dos células (blastómeros) hasta la fase de mórula, lo que origina dos blastocistos idénticos. Posteriormente, cada embrión desarrolla sus propios sacos amniótico y coriónico. Las placentas pueden estar separadas o fusionadas. En el 25% de los casos existe una única placenta que deriva de una fusión secundaria y en el 10% hay dos. En estos últimos casos, el examen de la placenta sugeriría que fueron gemelos dicigóticos (DC). Esto explica por qué algunos gemelos MC se consideran erróneamente DC al nacer.

diferencias ambientales y la variación aleatoria, se han implicado las siguientes causas:

- mecanismos de desarrollo embrionario, como *anomalías vasculares,* que pueden originar discordancia de anomalías
- modificaciones poscigóticas, como *mutaciones somáticas,* que comportan diferencias respecto a cáncer, o reorganizaciones somáticas de genes de inmunoglobulinas o de receptores de linfocitos T
- *anomalías cromosómicas* que se originan en un blastocisto después de la gemelación
- *inactivación* desigual *del cromosoma X* en gemelos MC femeninos, que hace que un gemelo exprese preferentemente el cromosoma X paterno y el otro el materno.

Muerte temprana de un gemelo

Dado que los estudios ecográficos son comunes en la asistencia prenatal, se sabe que es frecuente la muerte temprana y reabsorción de un miembro del par de gemelos. Es preciso recordar esta posibilidad cuando existan discrepancias en los hallazgos citogenéticos prenatales y en el cariotipo de un lactante. Se pueden producir errores en el diagnóstico prenatal si se examinan tejidos embrionarios (p. ej., parte de una vellosidad coriónica) del gemelo que se reabsorbió.

Gemelos MC unidos

Cuando el disco embrionario no se divide por completo, o los discos embrionarios adyacentes se fusionan, se pueden formar distintos tipos de gemelos MC unidos (Figuras 7-31*B* y *C*, 7-33, 7-34 y 7-35). Estos gemelos unidos (Gr. *pagos,* fijado) se denominan en función de las regiones de unión; por ejemplo, *toracópago* indica que existe una unión anterior de las regiones torácicas. Se ha estimado que la incidencia de gemelos unidos (siameses) es de 1 de cada 50.000 a 100.000 nacimientos. En algunos casos, los gemelos están conectados entre sí únicamente por piel o tejidos cutáneos o de otro tipo, como hígados fusionados (véase Figura 7-34*A*). Se puede separar con éxito a algunos de estos gemelos unidos mediante intervenciones quirúrgicas (véase Figura 7-33*B*); sin em-

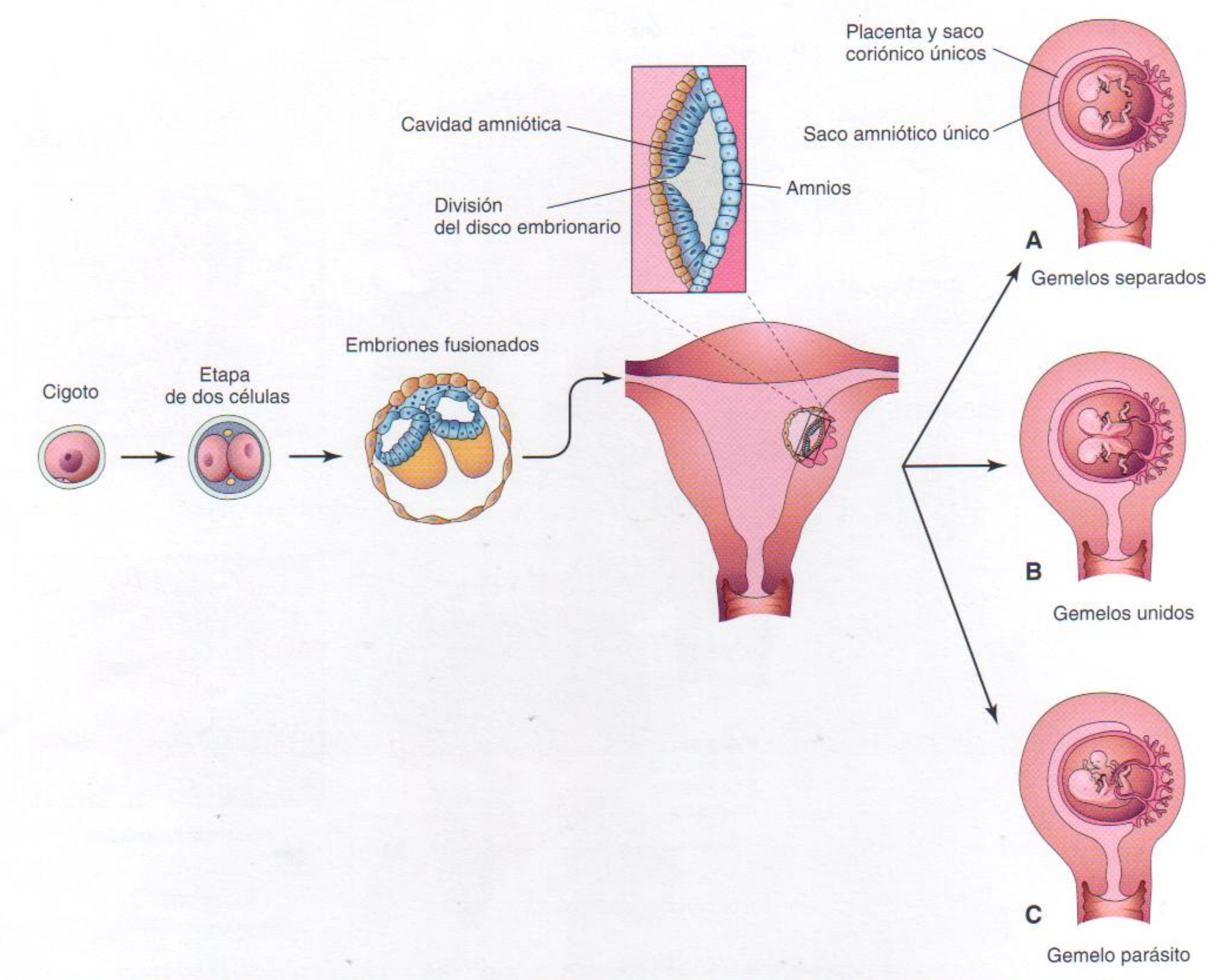


Figura 7 - 31. Diagramas que ilustran el desarrollo de algunos gemelos monocigóticos (MC). Este método de desarrollo es muy poco frecuente. La división del disco embrionario da lugar a dos embriones con un único saco amniótico. *A,* División completa del disco embrionario origina gemelos, que no suelen sobrevivir debido a que sus cordones umbilicales están frecuentemente tan enredados que se produce interrupción del riego sanguíneo de los fetos. *B* y *C,* División incompleta del disco origina tipos distintos de gemelos unidos.

bargo, las relaciones anatómicas existentes en la mayoría de ellos no permiten la separación quirúrgica con viabilidad sostenida (véase Figura 7-35). Se remite al lector a la obra de Spencer (2000) para información adicional.

Otros tipos de nacimientos múltiples

Los trillizos pueden proceder de:

- un cigoto y ser idénticos
- dos cigotos y estar formados por gemelos idénticos y uno distinto
- tres cigotos y tener el mismo o distinto sexo (Figura 7-36).

En este último caso, los recién nacidos no son más similares que los de tres embarazos diferentes. En cuatrillizos, quintillizos, sextillizos y septillizos pueden ocurrir combinaciones semejantes.

Superfecundación

La superfecundación es la fecundación de dos o más ovocitos en momentos diferentes. En humanos, la presencia de dos fetos en el útero debida a la fecundación *(superfetación)* en momentos distintos es poco frecuente. Recientemente se ha publicado el caso de una mujer italiana embarazada de un hijo que posteriormente concibió trillizos y que dio a luz a una hija. Este fenómeno es común en algunos mamíferos (p. ej., gatos y perros). Se han confirmado casos de gemelos humanos DC de distintos padres mediante marcadores genéticos.

Resumen de la placenta y las membranas fetales

Además del embrión y del feto, las membranas fetales y la mayor parte de la placenta se forman a partir del cigoto. La placenta está compuesta de dos porciones:

- una parte fetal de mayor tamaño que procede del corion velloso

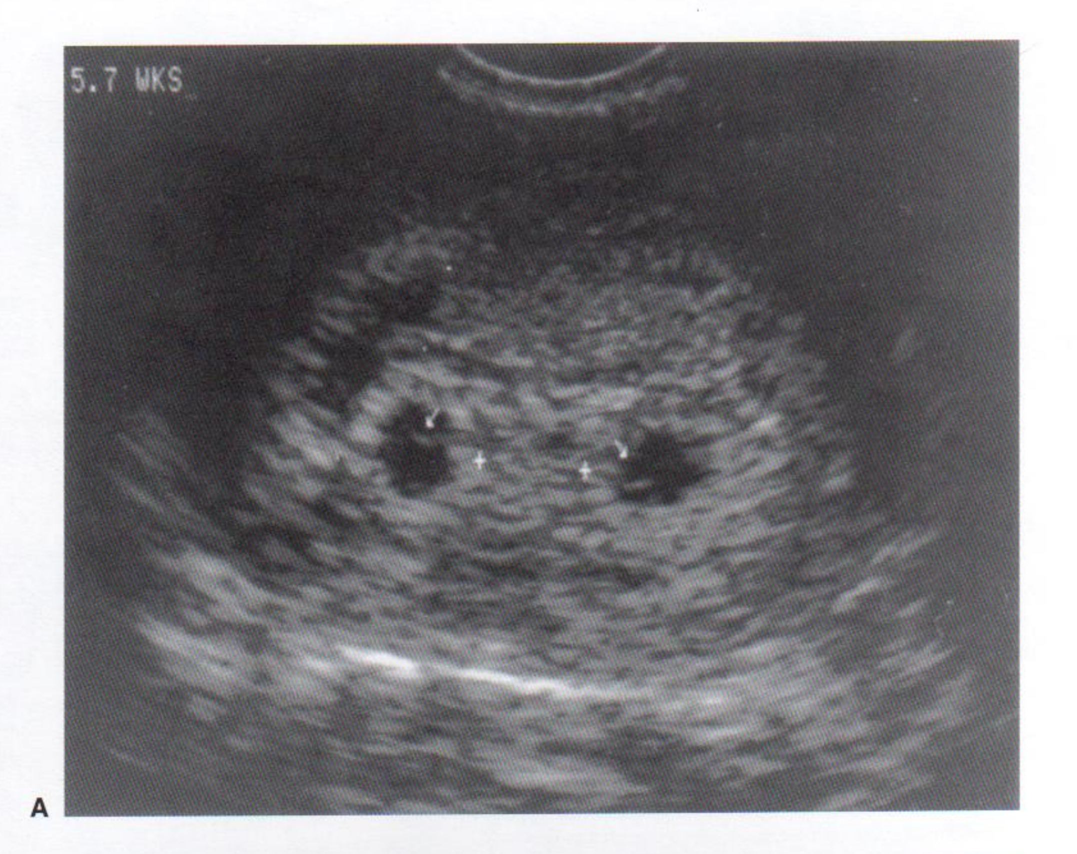
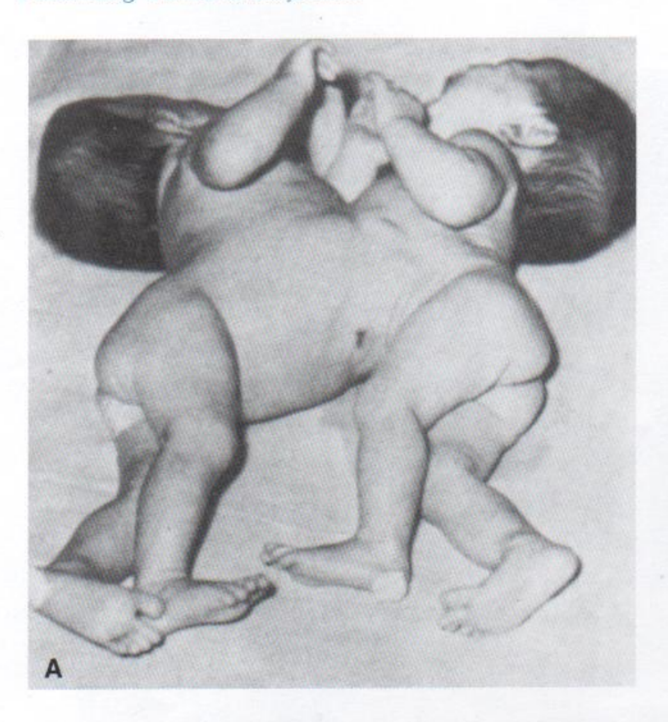




Figura 7 - 32. Estudio ecográfico de mujeres embarazadas. *A,* Gestación gemelar biamniótica/bicoriónica a las 5,7 semanas, 3,7 semanas después de la fecundación. Las *flechas* indican los sacos vitelinos de los gemelos dicigóticos (DC) en sus sacos coriónicos. *B,* Gestación gemelar biamniótica/monocoriónica a 11 semanas, nueve semanas después de la fecundación. Los amnios fusionados (M) separan los fetos MC (R y L). (Cortesía del Dr. Lyndon M. Hill, Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Maternal-Fetal Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, EE.UU.)



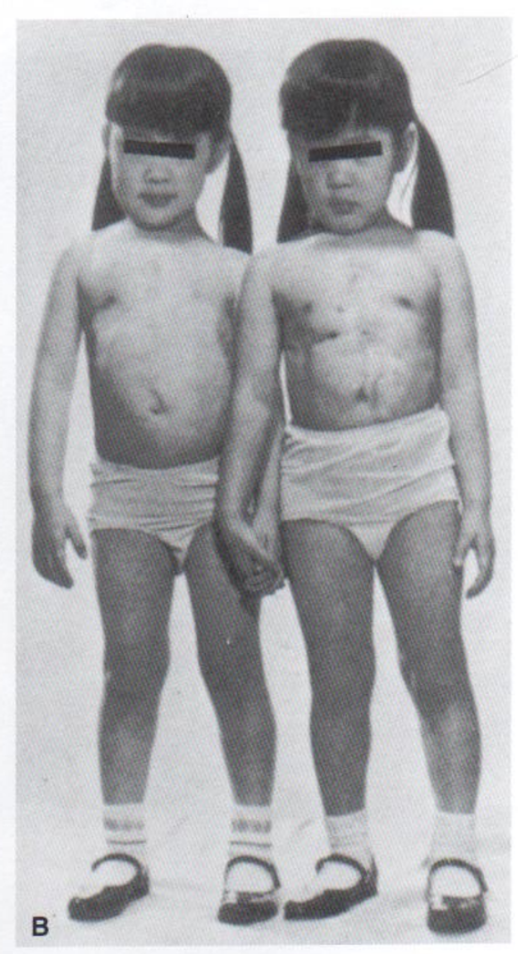


Figura 7 - 33. *A,* Fotografía de gemelos monocigóticos unidos recién nacidos, que muestra la unión en las regiones torácicas (toracópagos). *B,* Las gemelas, casi cuatro años después de su separación. (Tomado de deVries PA: Case History –The San Francisco twins. *En* Bergsma D (ed.): *Conjoined Twins.* Nueva York, Alan R. Liss for the National Foundation – March of Dimes, DBOAS III, [1], 141- 142, 1967, con autorización del propietario de los derechos de autor.)





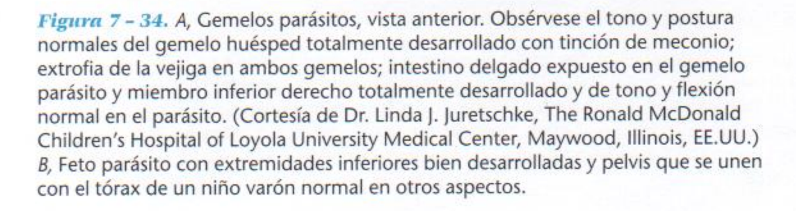


Figura 7 - 34. *A,* Gemelos parásitos, vista anterior. Obsérvese el tono y postura normales del gemelo huésped totalmente desarrollado con tinción de meconio; extrofia de la vejiga en ambos gemelos; intestino delgado expuesto en el gemelo parásito y miembro inferior derecho totalmente desarrollado y de tono y flexión normal en el parásito. (Cortesía de Dr. Linda J. Juretschke, The Ronald McDonald Children's Hospital of Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, EE.UU.) *B,* Feto parásito con extremidades inferiores bien desarrolladas y pelvis que se unen con el tórax de un niño varón normal en otros aspectos.

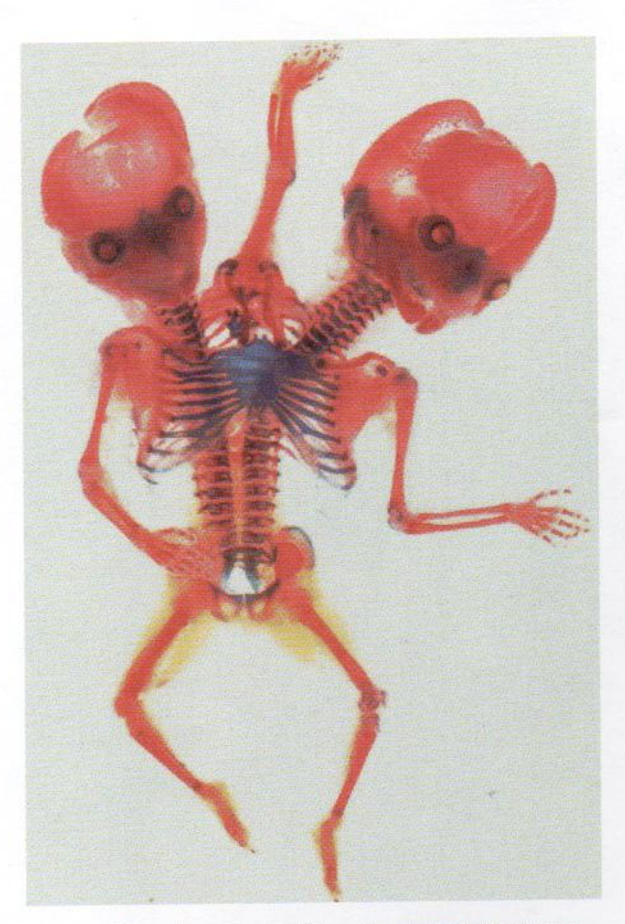


Figura 7 - 35. Gemelos unidos dicefálicos (dos cabezas); tinción con alizarina, que muestra hueso (rojo) y cartílago (azul). Obsérvense las dos clavículas que sostienen el brazo de la línea media, caja torácica fusionada y columnas vertebrales paralelas. (Cortesía del Dr. Joseph R. Siebert, Children's Hospital and Regional Center, Seattle, Washington, EE.UU.)

- una parte materna de menor tamaño desarrollada a partir de la decidua basal

Ambas porciones se unen entre sí por medio de vellosidades coriónicas en tallo que se fijan al escudo citotrofoblástico que rodea al saco coriónico, lo que une este saco a la decidua basal.

Las *principales actividades de la placenta* son las siguientes:

- metabolismo, como síntesis de glucógeno, colesterol y ácidos grasos
- intercambio de gases respiratorios (oxígeno, dióxido de carbono y monóxido de carbono)
- transferencia de nutrientes como vitaminas, hormonas y anticuerpos
- eliminación de productos de desecho
- secreción endocrina (p. ej., hGC) para el mantenimiento del embarazo

Todas estas actividades resultan esenciales para el mantenimiento del embarazo y el desarrollo fetal normal.

La circulación fetal está separada de la materna por una delgada capa de tejidos extrafetales, la **membrana placentaria.** Se trata de una membrana permeable que permite el paso de agua, oxígeno, sustancias nutritivas, hormonas y agentes nocivos desde la madre al feto o embrión. Los productos de excreción atraviesan la membrana placentaria desde el feto hacia la madre.

Las membranas fetales y la(s) placenta(s) varían considerablemente en los *embarazos múltiples,* según la procedencia de los embriones y el momento en que se produce la división de las células embrionarias. El tipo más frecuente de gemelos son los *gemelos dicigóticos* (DC), con dos amnios, dos coriones y dos placentas que pueden estar o no fusionadas. Los *gemelos monocigóticos* (MC), el tipo menos común, representan a casi una tercera parte de los gemelos; proceden de un cigoto. Los gemelos MC suelen tener un corion, dos amnios y una placenta. Los gemelos con un amnios, un corion y una placenta son siempre monocigóticos, y sus cordones umbilicales suelen estar enredados. Otros tipos de nacimientos múltiples (trillizos, etc.) pueden derivar de uno o más cigotos.

El *saco vitelino* y el *alantoides* constituyen estructuras vestigiales; sin embargo, su presencia es esencial en el desarrollo embrionario normal. Ambas estructuras constituyen lugares tempranos de formación sanguínea y ambas se incorporan parcialmente al embrión. Las células germinales primordiales también se originan en la pared del saco vitelino.

El *amnios* forma un saco amniótico para el líquido amniótico y confiere un recubrimiento al cordón umbilical. Este líquido dispone de tres funciones fundamentales:

- proporcionar amortiguación para el embrión y feto
- dejar espacio para movimientos fetales
- ayudar en la regulación de la temperatura del cuerpo fetal

Problemas con orientación clínica

Caso 7-1

Un médico está preocupado acerca de los efectos de un fármaco en el embrión de una de sus pacientes.

- ¿Cómo determina el médico la fecha probable de parto (FPP) o fecha estimada del parto (FEP) de un niño?
- ¿Cómo se puede confirmar esta FEP en una paciente obstétrica de alto riesgo?

Caso 7-2

Un médico le comentó a una mujer embarazada que presenta polihidramnios.

- Si le pidieran que explicase qué significa este trastorno clínico, ¿qué respondería?
- ¿Qué trastornos suelen relacionarse con el polihidramnios?
- Explique por qué ocurre el polihidramnios.

Caso 7-3

Se preguntó a un médico si la tendencia a tener gemelos «se presenta» en familias.

- ¿Influye la edad materna?
- Si surgiese alguna incertidumbre sobre el origen de gemelos, ¿cómo podría determinarse si son monocigóticos o dicigóticos?

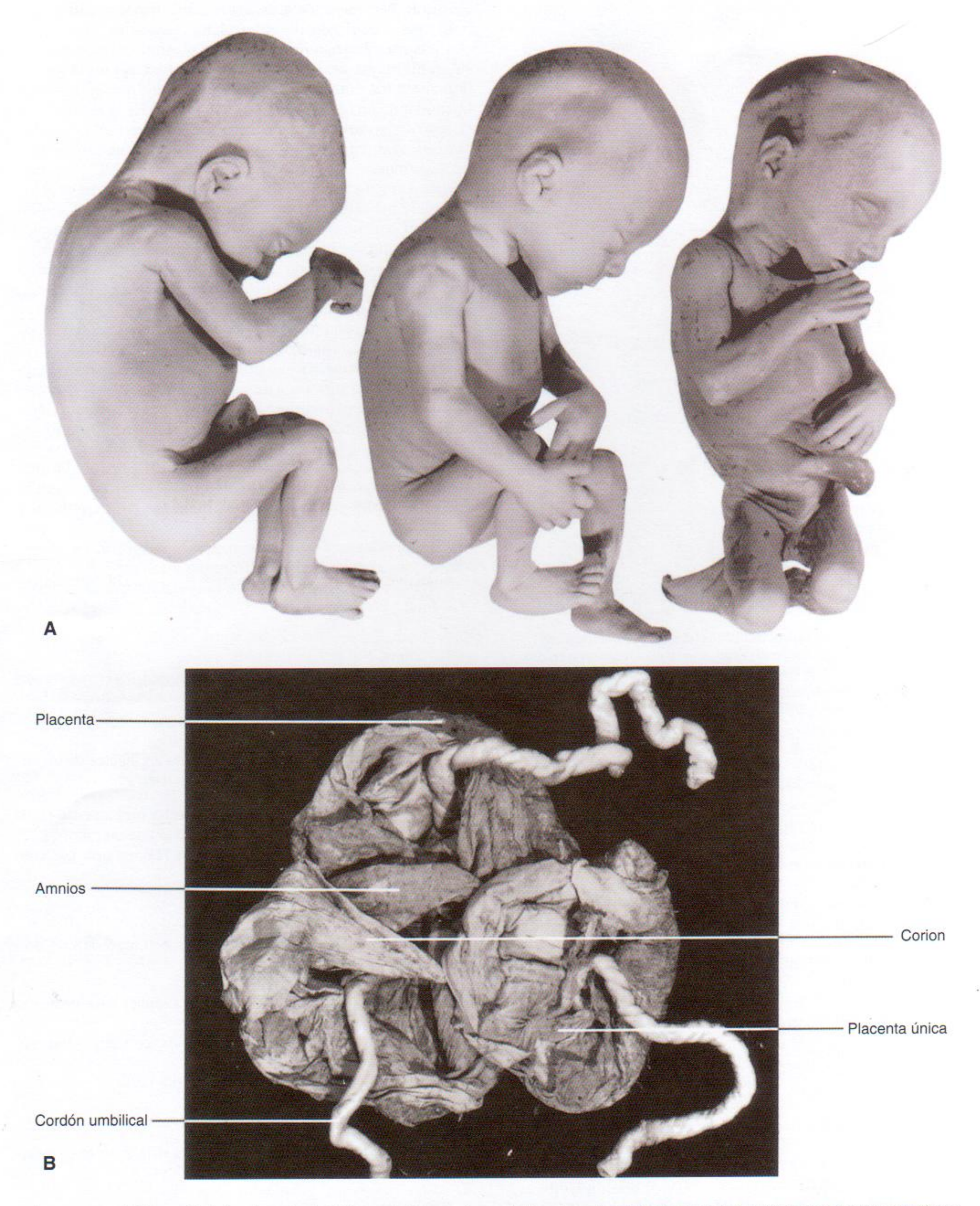


Figura 7 - 36. *A,* Fotografía de las placentas de trillizos y de las membranas fetales. La exploración de las placentas y las membranas demostró que los dos fetos de las membranas de la izquierda eran idénticos, mientras que el de la derecha era distinto. *B,* La placenta monocoriónica-biamniótica está a la izquierda y la placenta unida a la derecha. En resumen, los tres fetos se desarrollaron a partir de dos cigotos. (De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embryology,* 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2000.)

Caso 7-4

Un anatomopatólogo le pide que examine un corte de cordón umbilical. Usted observa que sólo hay una arteria umbilical.

- ¿Con qué frecuencia aparece esta anomalía?
- ¿Qué tipo de anomalías fetales se pueden relacionar con este trastorno?

Caso 7-5

Un examen ecográfico mostró un embarazo gemelar con una única placenta. La biopsia de las vellosidades coriónicas y el análisis cromosómico revelaron que los gemelos eran, probablemente, femeninos. Al nacer, los gemelos eran de sexo diferente.

- ¿Cómo se pudo haber producido este error?

Caso 7-6

El examen ecográfico de una embarazada durante el segundo semestre mostró múltiples bridas amnióticas asociadas al feto.

- ¿Qué produce estas bridas?
- ¿Qué defectos congénitos pueden causar?
- ¿Cómo se llama este síndrome?

El análisis de estos problemas aparece al final del libro.

Bibliografía y lecturas recomendadas

Annas GJ: Conjoined twins – the limits of law at the limits of life. *N Engl J Med 344*:1104, 2001.

Antsaklis A, Papantoniou N, Xygakis A, et al: Genetic amniocentesis in women 20–34 years old: associated risks. *Prenat Diagn 20*:247, 2001.

Battaglia FC: Fetoplacental perfusion and transfer of nutrients. *In* Reece EA, Hobbins JC (eds): *Medicine of the Fetus and Mother*, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999.

Benirschke K, Kaufmann P: *Pathology of the Human Placenta*, 4th ed. New York, Springer Verlag, 2000.

Berghella V, Kaufmann M: Natural history of twin-twin transfusion syndrome. *J Reprod Med 46*:480, 2001.

Bonilla-Musoles F, Machado LE, Osborne NG, et al: Two-dimensional and three-dimensional sonography of conjoined twins. *J Clin Ultrasound 30*:68, 2002.

Bronsan PG: The hypothalamic pituitary axis in the fetus and newborn. *Sem Perinatol 25*:371, 2001.

Collins JH: Umbilical cord accidents: human studies. *Seminar Perinatol 26*:79, 2002.

Cross JC: Formation of the placenta and extraembryonic membranes. *Ann NY Acad Sci 857*:23, 1998.

Dockery P, Bermingham J, Jenkins D: Structure-function relations in the human placenta. *Biochem Soc Trans 28*:202, 2000.

Doubilet PM, Benson CB: Ultrasound evaluation of amniotic fluid. *In* Callen PW: *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Enders AC: Structural responses of the primate endometrium to implantation. *Placenta 12*:309, 1991.

Filly RA: Ultrasound evaluation during the first trimester. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Fohn LE, Behringer RR: ESXIL, a novel X chromosome-linked human homeobox gene expressed in the placenta and testis. *Genomics 74*:105, 2001.

Foidart J-M, Hustin J, Dubois M, Schaaps J-P: The human placenta becomes haemochorial at the 13th week of pregnancy. *Int J Dev Biol 36*:451, 1992.

Fox H: The placenta, membranes and umbilical cord. *In* Chamberlain G (ed): *Turnbull's Obstetrics*, 2nd ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1995.

Jaffe R, Jauniaux E, Hustin J: Maternal circulation in the first-trimester human placenta – myth or reality? *Am J Obstet Gynecol 176*:695, 1997.

Jakobs ME: Genetic analysis of fetal nucleated red blood cells from CVS washings. *Prenat Diagn 20*:832, 2000.

Jansson T: Amino acid transporters in the human placenta. *Pediatr Res 49*:141, 2001.

Jauniaux E, Holmes A, Hyett J, et al: Rapid and radical amniodrainage in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn 21*:471, 2001.

Kraemer K, Noerr B: Placental transfer of drugs. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs (Neonatal Network) 16*:65, 1997.

Lewis SH, Perrin E: *Pathology of the Placenta*, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 1998.

Luton D, Sibony O, Oury JF, et al: The C-*ets* 1 protooncogene is expressed in human trophoblast during the first trimester of pregnancy. *Early Hum Dev 47*:147, 1997.

Ma GT, Soloveva V, Tzeng S-J, et al: Nodal regulates trophoblast differentiation and placental development. *Dev Biol 236*:124, 2001.

Magann E, Chauhan SP, Whitworth NS, et al: Subjective versus objective evaluation of amniotic fluid volume of pregnancies of less than 24 weeks gestation. *J Ultrasound Med 20*:191, 2001.

Moore KL, Dalley AD: *Clinically Oriented Anatomy*, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999.

Parilla V, Tamura RK, MacGregor SN, et al: The clinical significance of a single umbilical artery as an isolated finding on prenatal ultrasound. *Obstet Gynecol 85*:570, 1995.

Rinkenberger J, Werb Z: The labyrinthine placenta. *Nature Genet 25*:248, 2000.

Rosati P, Guariglia L: Clinical significance of placenta previa detected at early routine transvaginal scan. *J Ultrasound Med 19*:581, 2000.

Schmidt W: *The Amniotic Fluid Compartment: The Fetal Habitat*. Berlin, Springer, 1992.

Schneider H: Placental transport function. *Reprod Fert Develop 3*:345, 1991.

Schumacher GH, Gill H, Persaud TVN, Gill H: Historical documents concerning craniopagi and conjoined twins. *Gregenbaurs Morphol Jahrb 134*:541, 1988.

Seubert DE, Maymon E, Pacora P, et al: A study of the relationship between placenta growth factor and gestational age, parturition, rupture of membranes, and intrauterine infection. *Am J Obstet Gynecol 182*:1633, 2000.

Shih J-C, Hsieh F-J: Implemented 3D power doppler for the evaluation of fetal and placental circulation. *Frontiers in Fetal Health 3*:238, 2001.

Smith R (ed): *The Endocrinology of Parturition. Basic Science and Clinical Application.* Basel, Karger, 2001.

Spencer R: Theoretical and analytical embryology of conjoined twins: Part I: Embryogenesis. *Clin Anat 13*:36, 2000a.

Spencer R: Theoretical and analytical embryology of conjoined twins: Part I: Adjustments to union. *Clin Anat 13*:97, 2000b.

Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikatikul C, et al: Cordocentesis at 16–24 weeks of gestation: experience of 1320 cases. *Prenat Diagn 20*:224, 2000.

Townsend RR: Ultrasound evaluation of the placenta and umbilical cord. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.
Turnbull A: The endocrine control of labour. *In* Chamberlain G (ed): *Turnbull's Obstetrics*, 2nd ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1995.
Wachtel SS, Shulman LP, Sammons D: Fetal cells in maternal blood. *Clin Genet* 59:74, 2001.

8

Anomalías congénitas

No deberíamos aislarlos con pensamientos o palabras extraños, como si fueran «curiosidades» o «casualidades». Ninguno de ellos carece de sentido; todos los casos podrían ser el comienzo de un conocimiento excelente, si pudiéramos responder al interrogante: ¿por qué es raro, o siendo raro, por qué ha sucedido este caso?

JAMES PAGET, *LANCET 2:*1017, 1882.

Los términos defectos y malformaciones congénitas se utilizan en la actualidad para describir los trastornos del desarrollo presentes al nacer (L. *congenitus*, nacido con). Las anomalías congénitas constituyen la causa principal de mortalidad infantil y pueden ser estructurales, funcionales, metabólicas, conductuales o hereditarias.

Clasificación de las anomalías congénitas

La guía de referencia utilizada con mayor frecuencia para clasificar las anomalías congénitas es la *International Classification of Diseases (Medicodes' Hospital and Payer*, 1995); sin embargo, ninguna clasificación ni nomenclatura disfruta de una aceptación universal. Cada una de ellas tiene limitaciones, ya que se ha diseñado con un objetivo concreto. Los intentos de clasificar las anomalías congénitas humanas, especialmente las debidas a errores morfogenéticos, revelan la frustración y las claras dificultades a la hora de formular propuestas concretas que se puedan utilizar en el ejercicio de la medicina. En la actualidad los médicos han aceptado de forma general un sistema de clasificación práctico de los defectos del desarrollo que tiene en cuenta el momento de inicio de la lesión, su posible etiología y su patogenia.

Glosario de términos

Una **anomalía congénita** es una anomalía estructural de cualquier tipo; sin embargo, *no todas las variaciones del desarrollo son anomalías.* Son frecuentes las variaciones anatómicas; por ejemplo, los huesos varían entre sí, no sólo en lo que respecta a su forma básica, sino también a detalles de menor importancia de la estructura superficial. *Existen cuatro tipos de anomalías congénitas con importancia clínica:* malformación, alteración, deformación y displasia.

- **Malformación:** un defecto morfológico de un órgano, parte de un órgano o región de mayor tamaño del cuerpo que *procede de un proceso de desarrollo intrínsecamente anómalo.* Intrínseco implica que la capacidad de desarrollo del primordio es anómala desde el inicio, como en el caso de una anomalía cromosómica de un gameto en la fecundación. Se considera que la mayoría de las malformaciones constituye un *defecto de un campo morfogenético o de desarrollo* «que responde a una unidad coordinada de interacción embrionaria y comporta malformaciones complejas o múltiples».
- **Alteración:** un defecto morfológico de un órgano, parte de un órgano o región de mayor tamaño del cuerpo que es consecuencia de una *interrupción extrínseca de, o de una interferencia en, un proceso de desarrollo inicialmente normal.* Por tanto, los cambios morfológicos secundarios a la exposición a **teratógenos** (agentes como fármacos y virus) se deben considerar alteraciones. *Tal alteración no es hereditaria,* pero «los factores de la herencia pueden predisponer a e influir en el desarrollo de una alteración».
- **Deformación:** una forma, aspecto o posición anómala de una parte del cuerpo *originada por fuerzas mecánicas.* La compresión intrauterina causada por el oligohidramnios (cantidad insuficiente de líquido amniótico) produce pie equinovaro o *pie zambo* (véase Capítulo 17), un ejemplo de una deformación producida por fuerzas extrínsecas. Algunas anomalías del sistema nervioso central, como el mielomeningocele (un tipo grave de espina bífida), producen alteraciones funcionales intrínsecas que también dan lugar a deformación fetal.
- **Displasia:** una organización anómala de células en tejido(s) y su(s) resultado(s) morfológicos. La displasia es el proceso y la consecuencia de la *dishistogenia* (formación hística anómala). Por consiguiente, todas las anomalías relacionadas con la histogenia se clasifican como displasia, como la *displasia ectodérmica congénita* (véase Capítulo 20). La displasia no es específica desde el punto de vista causal y suele afectar a varios órganos debido a la naturaleza de las anomalías celulares subyacentes.

Se utilizan **otros términos descriptivos** para describir a lactantes con anomalías múltiples y el vocabulario ha evolucionado para expresar causalidad y patogenia.

- Un **defecto de campo politópico** es un patrón de anomalías derivado de la alteración de un único campo de desarrollo.
- Una **secuencia** es un patrón de anomalías múltiples derivadas de un único defecto estructural conocido o supuesto o de un factor mecánico.
- Un **síndrome** es un patrón de anomalías múltiples que se cree relacionado desde el punto de vista patogénico y se desconoce si representa una secuencia única o un defecto de campo politópico.
- Una **asociación** es la aparición no aleatoria en dos o más individuos de anomalías múltiples, que no se ajustan a un defecto, secuencia o síndrome de campo politópico.

Mientras que una *secuencia* es un concepto patogénico y carente de causalidad, un *síndrome* suele implicar una única causa, como la trisomía del cromosoma 21 (síndrome de Down). Sin embargo, en ambos casos, el patrón de las anomalías es conocido o se considera que está relacionado desde el punto de vista patogénico. En el caso de una secuencia, se conocen el factor iniciador primario y la cascada de complicaciones secundarias en el desarrollo. Por ejemplo, la **secuencia de Potter,** atribuida al oligohidramnios, es consecuencia de la agenesia renal o pérdida de líquido amniótico. Por el contrario, una *asociación* se refiere a defectos relacionados desde el punto de vista estadístico, pero no patogénico ni causal. Una o más secuencias, síndromes o defectos de campo pueden constituir una *asociación.*

- La **dismorfología** es un área de la genética clínica que se ocupa del diagnóstico e interpretación de los patrones de defectos estructurales. Los patrones recurrentes de anomalías congénitas constituyen las características distintivas del *reconocimiento de un síndrome.* La identificación de tales patrones en personas ha permitido mejorar la comprensión de la etiología y patogenia de esos trastornos.

Teratología: estudio del desarrollo patológico

La teratología es la rama científica que estudia las causas, mecanismos y patrones del desarrollo patológico. *Un concepto fundamental en la teratología es que ciertas etapas del desarrollo embrionario son más vulnerables frente a la altera-*

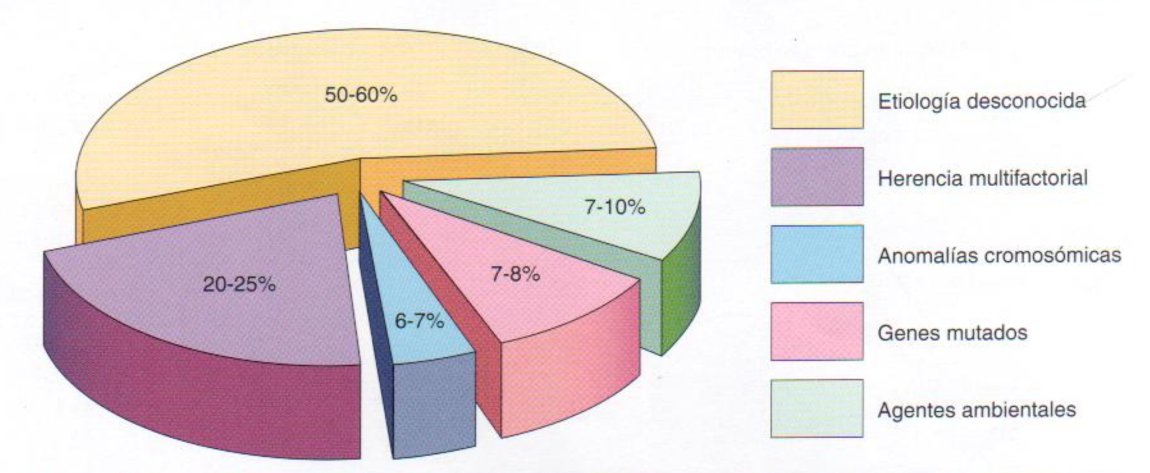


Figura 8 - 1. Representación gráfica de las causas de anomalías congénitas en humanos. Obsérvese que se desconoce la causa de las anomalías y que el 20% a 25% de ellas son consecuencia de la combinación de factores genéticos y ambientales (herencia multifactorial).

ción que otras. Hasta la década de 1940 se creía generalmente que los embriones humanos estaban protegidos de agentes ambientales, como fármacos y virus, por sus membranas extraembrionarias/fetales (amnios y corion) y las paredes abdominal y uterina de sus madres. En 1941 se refirieron los primeros casos bien documentados de alteraciones graves del desarrollo, como cataratas, causadas por la presencia de un agente ambiental (virus de la rubéola) en períodos críticos del desarrollo humano de los ojos, el corazón y los oídos. Se encontraron anomalías graves de las extremidades y otras alteraciones del desarrollo en lactantes de madres que habían consumido *talidomida*, un sedante, en etapas precoces del embarazo. Este descubrimiento, realizado hace aproximadamente cuatro décadas, centró la atención mundial sobre el papel etiológico de los fármacos en las anomalías congénitas humanas. Se estima que entre el 7% y el 10% de tales anomalías proceden de las acciones perturbadoras de fármacos, virus y otros factores ambientales.

Más del 20% de las muertes de lactantes en EE.UU. se atribuyen a anomalías. Se observan anomalías estructurales importantes, como la espina bífida (un grave defecto vertebral en el que no se fusiona parte del tubo neural) en alrededor del 3% de los recién nacidos. Se pueden detectar anomalías adicionales después del nacimiento; en consecuencia, la incidencia alcanza cerca del 6% en niños de dos años y el 8% en niños de cinco años.

Las **causas de las anomalías congénitas** se dividen con frecuencia en:

- *factores genéticos*, como las anomalías cromosómicas
- *factores ambientales*, como fármacos y virus

Sin embargo, numerosas anomalías congénitas comunes son producidas por la acción conjunta de factores genéticos y ambientales, la **herencia multifactorial.**

Se desconoce la etiología del 50% al 60% de las anomalías congénitas (Figura 8-1). Las anomalías pueden ser únicas o múltiples y de mayor o menor importancia clínica. Existen *anomalías menores* únicas en alrededor del 14% de los recién nacidos. Por ejemplo, las anomalías del oído externo carecen de importancia clínica, pero indican la posible presencia de anomalías mayores asociadas. La presencia de una única arteria umbilical constituye un aviso de la posible presencia de anomalías cardiovasculares y renales. El 90% de los lactantes con tres o más anomalías menores también presenta uno o más defectos graves. En el 3% de recién nacidos con anomalías clínicamente importantes, el 0,7% tiene defectos graves múltiples. La mayor parte de estos niños muere durante la lactancia. Los defectos graves del desarrollo son mucho más frecuentes en embriones tempranos (10% a 15%); no obstante, la mayoría de ellos se aborta espontáneamente durante las primeras seis semanas. Existen anomalías cromosómicas en el 50% al 60% de los productos de la concepción abortados de forma espontánea.

Anomalías provocadas por factores genéticos*

Desde el punto de vista numérico, los factores genéticos constituyen la causa más importante de anomalías congénitas. Se ha estimado que originan alrededor de una tercera parte de todas las anomalías congénitas (véase Figura 8-1) y alrededor del 85% de las anomalías con causa conocida. Cualquier mecanismo tan complejo como la mitosis o la meiosis puede funcionar incorrectamente en algunas ocasiones. *Las anomalías cromosómicas son comunes y están presentes en el 6% al 7% de los cigotos.* Muchos de estos cigotos tempranos anómalos no sufren la segmentación normal para convertirse en blastocistos. Los *estudios in vitro* de cigotos en segmentación de edad inferior a cinco días han revelado una elevada incidencia de anomalías. Se ha descubierto que más del 60% de los cigotos en segmentación de dos días eran anómalos. Numerosos cigotos, blastocistos y embriones de tres semanas defectuosos sufren abortos espontáneos y la frecuencia global de anomalías cromosómicas en ellos es de, al menos, un 50%.

Se producen dos tipos de cambios en la dotación cromosómicas: numéricos y estructurales. Los cambios pueden afectar a los cromosomas sexuales o los autosomas: cromosomas distintos a los sexuales. En algunos casos existe afectación de ambos tipos de cromosomas. Las personas con anomalías cromosómicas suelen tener fenotipos característicos

* Los autores agradecen al Dr. A. E. Chudley, FRCPC, FCCMG, profesor de Pediatría y Salud Infantil; Director, Sección de Genética y Metabolismo, Children's Hospital, Health Sciences Centre, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá, su colaboración en la preparación de esta sección.

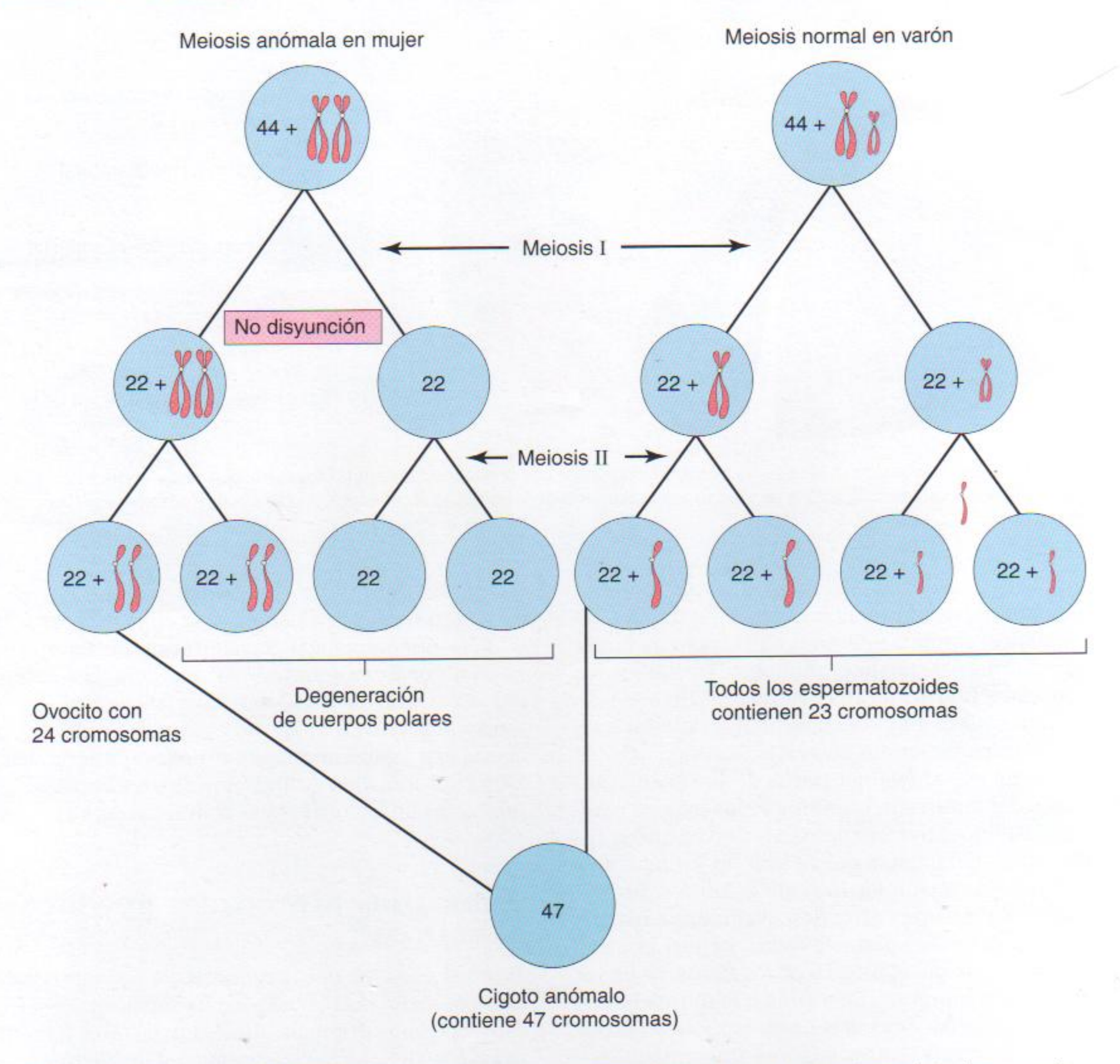


Figura 8-2. Diagrama que muestra la no disyunción de cromosomas durante la primera división meiótica de un ovocito primario, lo que origina un ovocito anómalo con 24 cromosomas. La fecundación ulterior por un espermatozoide normal produce un cigoto con 47 cromosomas (aneuploidía o desviación del número diploide humano de 46).

como las características físicas de lactantes con síndrome de Down. Con frecuencia se asemejan más a otras personas con la misma anomalía cromosómica que a sus propios hermanos o hermanas. Este aspecto característico es consecuencia de un desequilibrio genético. Los factores genéticos causan las anomalías a nivel subcelular, celular o tisular por mecanismos bioquímicos o de otra naturaleza. Los mecanismos patogénicos iniciados por el factor genético pueden ser idénticos o similares a los mecanismos causales iniciados por un agente teratogénico, como un fármaco.

Anomalías cromosómicas numéricas

Las anomalías numéricas de los cromosomas suelen ser resultado de la **no disyunción,** un error de la división celular en la cual no se separa un par de cromosomas o dos cromátidas de un cromosoma durante la mitosis o la meiosis. Como consecuencia de ello, el par de cromosomas o las cromátidas se transmiten a una célula hija, mientras que la otra célula hija no recibe ninguna (Figura 8-2). La no disyunción se puede producir durante la gametogenia materna o paterna (véase Capítulo 2). Los cromosomas de las células somáticas están normalmente emparejados; los cromosomas homólogos que constituyen un par se denominan *homólogos*. Las mujeres humanas normales cuentan con 22 pares de autosomas y dos cromosomas X, mientras que los varones normales disponen de 22 pares de autosomas, un cromosoma X y un cromosoma Y.

Inactivación de genes

Durante la embriogenia, uno de los dos cromosomas X presentes en las células somáticas femeninas se inactiva al azar y aparece como una masa de **cromatina sexual** (véase Capítulo 6). La inactivación de los genes de un cromosoma X en las células somáticas de embriones femeninos se produce durante la implantación. *La inactivación del cromosoma X es importante desde el punto de vista clínico,* ya que significa que cada célula de un portador de una enfermedad ligada a este cromosoma posee el gen mutado causante de dicha patología, ya sea el cromosoma X activo o el inactivado representa-

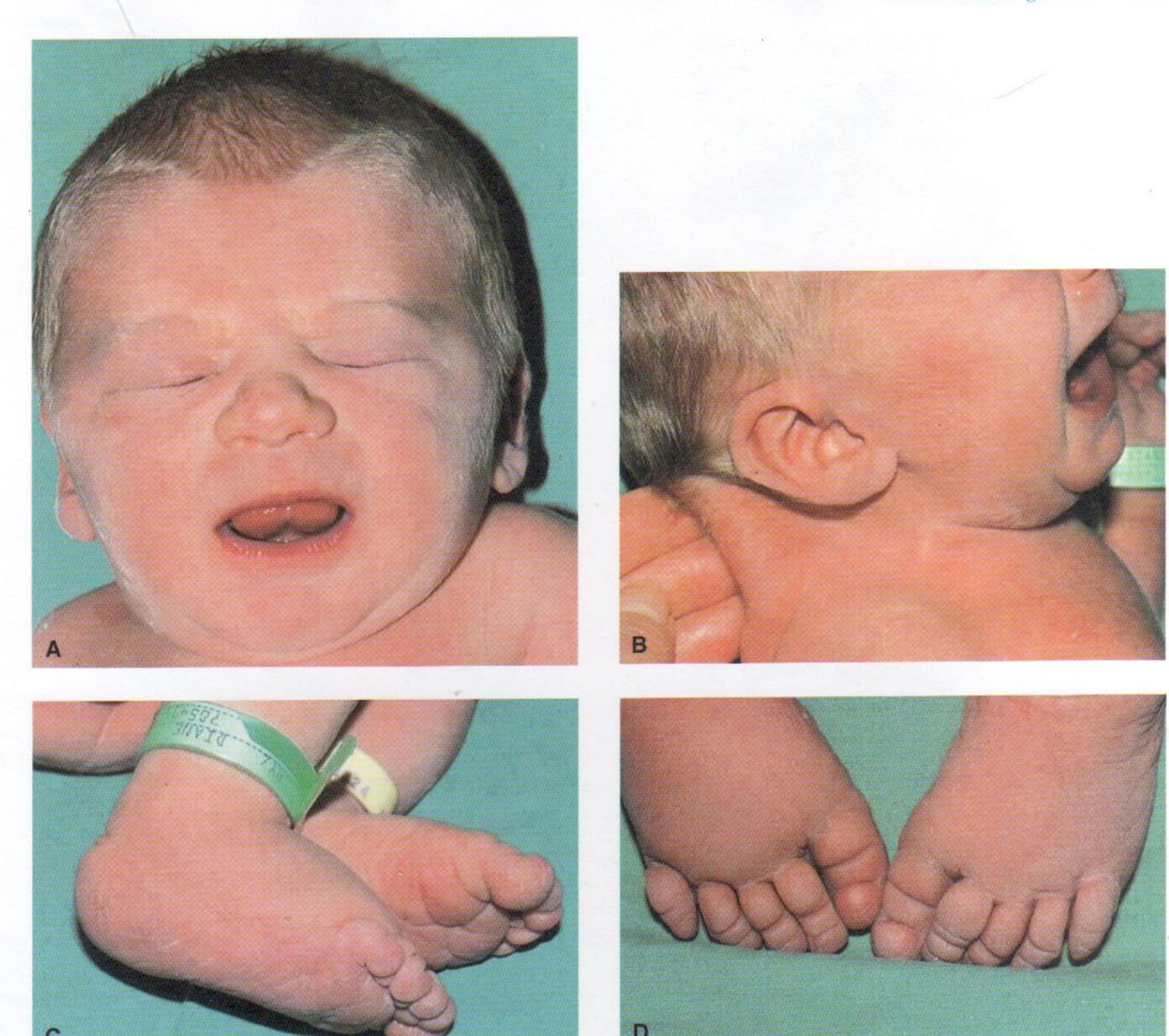


Figura 8 - 3. *A,* Rostro de una lactante con síndrome de Turner (45,X). *B,* Vista lateral de la cabeza y cuello de la niña en la que se observa un cuello corto, orejas prominentes y piel redundante en el dorso del cuello. Estos lactantes tienen un desarrollo gonadal defectuoso (disgenesia gonadal). *C,* Fotografía de los pies de la lactante, en la que se puede observar el linfedema característico (hinchazón e inflamación), un signo de diagnóstico útil. *D,* Linfedema de los dedos de los pies, un trastorno que suele producir hipoplasia de las uñas. (Cortesía del Dr. A. E. Chudley, Professor of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

do por la cromatina sexual. La inactivación desigual del cromosoma X en gemelos monocigóticos (MC) es un motivo de discordancia en diversas anomalías congénitas. El fundamento genético de la discordancia es que un gemelo expresa preferentemente el cromosoma X paterno, mientras que el otro expresa el materno.

Aneuploidía y poliploidía

Las modificaciones del número cromosómico causan aneuploidías o poliploidías. La **aneuploidía** es cualquier desviación del número diploide humano de 46 cromosomas. Un *aneuploide* es un individuo que tiene un número cromosómico que no es un múltiplo exacto del número haploide de 23 (p. ej., 45 o 47). Un poliploide es un individuo con un número cromosómico múltiplo del número haploide de 23 diferente del diploide (p. ej., 69; véase Figura 8-10). La causa principal de aneuplodía es la no disyunción durante la división celular (véase Figura 8-2), que comporta una distribución desigual de un par de cromosomas homólogos a las células hijas. Una célula cuenta con dos cromosomas y la otra no posee ningún cromosoma del par. Como consecuencia de ello, las células del embrión pueden ser *hipodiploides* (45,X, como en el *síndrome de Turner* [Figuras 8-3 a 8-5] o *hiperdiploides* (habitualmente 47, como en la trisomía del cromosoma 21 o *síndrome de Down* [Figura 8-6]). Los embriones con **monosomía** o ausencia de un cromosoma suelen morir. Alrededor del 99% de los embriones que carecen de un cromosoma sexual (45,X) se abortan espontáneamente (véase Figura 8-5).

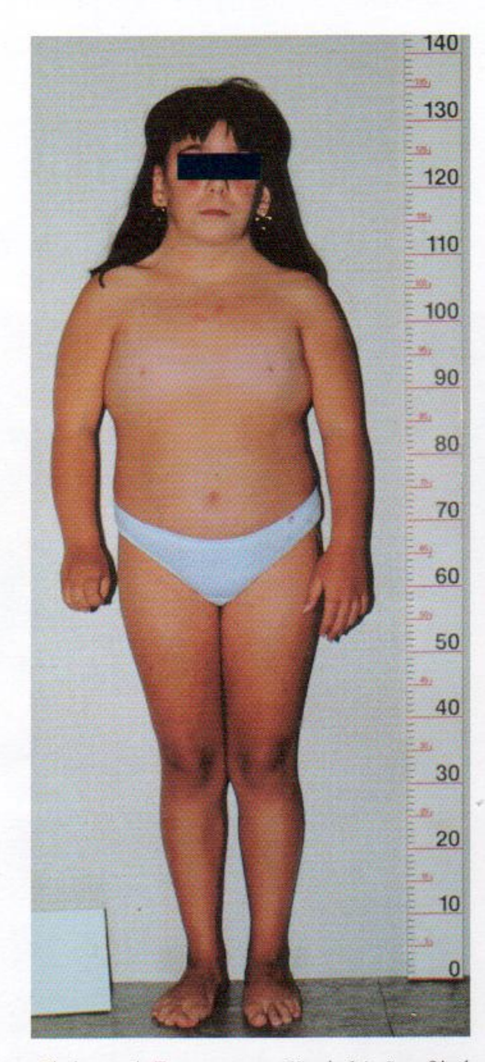


Figura 8 - 4. Síndrome de Turner en una niña de 14 años. Obsérvense las características clásicas del síndrome: estatura baja, cuello alado, ausencia de madurez sexual, tórax amplio en escudo con pezones muy separados y linfedema de manos y pies. (Cortesía del Dr. F. Antoniazzi y Dr. V. Fanos, Department of Pediatrics, University of Verona, Verona, Italia.)

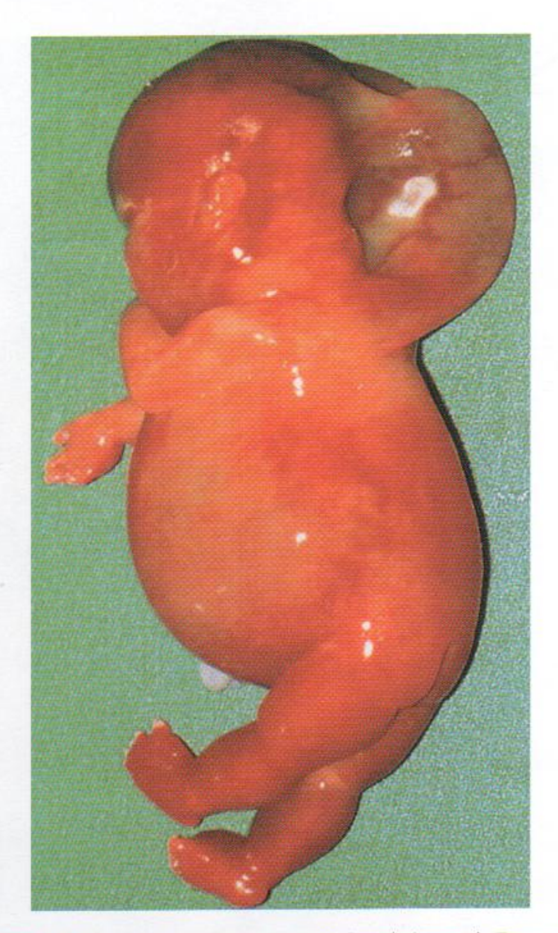


Figura 8 - 5. Feto femenino (16 semanas) con síndrome de Turner; el 99% de los fetos con cariotipo 45,X sufre un aborto espontáneo. Obsérvense la acumulación excesiva de líquido acuoso (hidropesía) y el higroma quístico grande (linfangioma) en la región cervical posterior. El higroma da lugar a la piel del cuello laxa y el cuello alado detectado después del nacimiento (Figura 8-3*B*). (Cortesía del Dr. A. E. Chudley, Professor of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

Síndrome de Turner

Aproximadamente el 1% de los embriones femeninos con monosomía del cromosoma X sobrevive. La incidencia del síndrome 45,X o síndrome de Turner en recién nacidas es de alrededor de 1 de cada 8.000 nacimientos vivos. La mitad de las personas afectadas tiene 45,X; la otra mitad presenta diversas anomalías de un cromosoma sexual. *El fenotipo del síndrome de Turner es femenino* (véanse Figuras 8-3 y 8-4). Las características sexuales secundarias no se desarrollan en el 90% de las niñas afectadas y es necesario tratamiento hormonal. El **fenotipo** se refiere a las características morfológicas de un individuo determinadas por el genotipo y el ambiente en el que se expresa. La *monosomía del cromosoma X* es la anomalía citogenética observada con mayor frecuencia en humanos nacidos vivos, así como en fetos que abortan espontáneamente (véase Figura 8-5); representa alrededor del 18% de todos los abortos debidos a anomalías cromosómicas. *El error en la gametogenia (no disyunción) que origina la monosomía del X (síndrome de Turner), cuando se puede detectar, se halla en el gameto paterno (espermatozoide) en aproximadamente un 75% de los casos; es decir, el cromosoma X paterno suele estar ausente.* La constitución cromosómica más frecuente en este síndrome es 45,X; sin embargo, casi el 50% de estas personas tiene otros cariotipos.

Trisomía autosómica

Cuando existen tres cromosomas en lugar del par habitual, la anomalía se denomina trisomía. Las trisomías representan las anomalías del número cromosómico más frecuentes. La causa habitual de este error numérico es la **no disyunción meiótica de los cromosomas** (véase Figura 8-2), que origina un gameto con 24 en lugar de 23 cromosomas y, posteriormente, un cigoto con 47 cromosomas. La trisomía autosómica se asocia a tres síndromes principales (Tabla 8-1):

- trisomía del cromosoma 21 o síndrome de Down (véase Figura 8-6)
- trisomía del cromosoma 18 o síndrome de Edwards (Figura 8-7)
- trisomía del cromosoma 13 o síndrome de Patau (Figura 8-8)

Los lactantes con trisomías del cromosoma 13 y del 18 presentan malformaciones y retraso mental graves y por lo general mueren en etapas iniciales de la lactancia. Más de









Figura 8 - 6. *A,* Vista anterior de un feto femenino (16,5 semanas) con síndrome de Down. *B,* Mano del feto. Obsérvense el pliegue de flexión («simiesco») palmar transverso único y la clinodactilia (curvamiento hacia adentro) del quinto dedo. *C,* Vista anterior de la cara de gemelos masculinos dicigóticos discordantes para síndrome de Down (trisomía 21). El de la derecha es más pequeño e hipotónico comparado con el gemelo no afectado. El niño del lado derecho se desarrolló a partir de un cigoto que contenía un cromosoma 21 adicional. Obsérvense las características faciales típicas del síndrome de Down en este niño: fisuras palpebrales oblicuas, pliegues epicánticos y puente nasal plano. *D,* Niña de dos años y medio de edad con síndrome de Down. (*A,* Cortesia del Dr. D. K. Kalousek, Professor, Department of Pathology, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canadá. *B,* Cortesía del Dr. A. E. Chudley, Professor of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

Tabla 8-1. Trisomía de los autosomas

Aberración o síndrome cromosómico	Incidencia	Manifestaciones clínicas habituales	Figuras
Trisomía del cromosoma 21 o síndrome de Down*	1:800	Deficiencia mental; braquicefalia, puente nasal plano; hendidura palpebral hacia arriba; protusión de la lengua, pliegue simiesco, clinodactilia del quinto dedo; anomalías cardíacas congénitas.	8-6
Síndrome de trisomía del cromosoma 18[†]	1:8.000	Deficiencia mental, retraso de crecimiento, occipucio prominente; esternón corto; comunicación interventricular; micrognatia; orejas malformadas de implantación baja, dedos de manos flexionados, uñas hipoplásicas; pies en mecedora.	8-7
Síndrome de trisomía del cromosoma 13[†]	1:25.000	Deficiencia mental, malformaciones graves del sistema nervioso central; frente inclinada; oídos malformados, defectos del cuero cabelludo; microftalmía, labio leforino, paladar hendido o ambos, bilaterales; polidactilia; prominencia posterior de los talones.	8-8

* La importancia de este trastorno en el problema global del retraso mental lo indica el hecho que las personas con síndrome de Down representan el 10% a 15% de los pacientes ingresados por deficiencia mental. La incidencia de la trisomía del cromosoma 21 en la fecundación es mayor que al nacer; sin embargo, el 75% de los embriones se aborta espontáneamente y al menos un 20% muere.

† Los niños con este síndrome rara vez sobreviven más de seis meses.

la mitad de los embriones trisómicos sufren abortos espontáneos tempranos. *La incidencia de trisomía autosómica aumenta al hacerlo la edad materna;* por ejemplo, la trisomía del cromosoma 21 se produce en uno de cada 1.400 nacimientos en madres de edades comprendidas entre 20 y 24 años, pero en uno de cada 25 nacimientos en madres de 45 años o más (Tabla 8-2). Los estudios moleculares han confirmado que se producen errores de la meiosis al aumentar la edad materna. La tendencia actual al incremento de dicha edad, permite estimar que a finales de esta década los niños

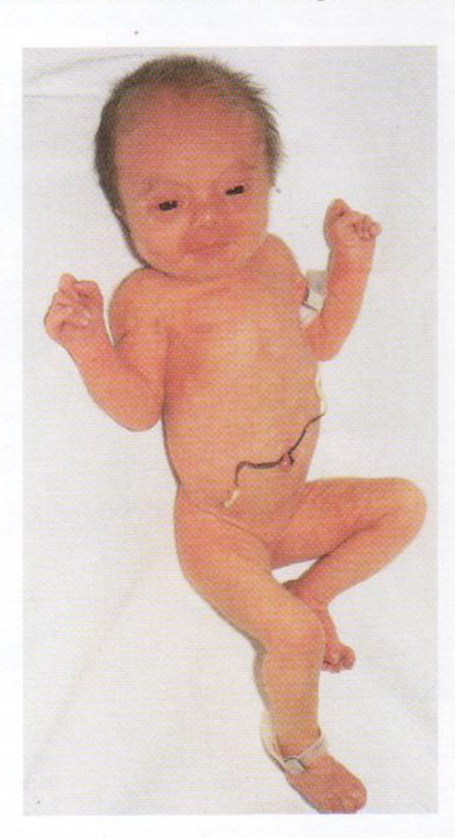


Figura 8 - 7. Recién nacida con trisomía del cromosoma 18. Obsérvese el retraso del crecimiento, puños apretados con la posición característica de los dedos (segundo y quinto superpuestos al tercero y cuarto dedos), esternón corto y pelvis estrecha. (Cortesía del Dr. A. E. Chudley, Professor of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

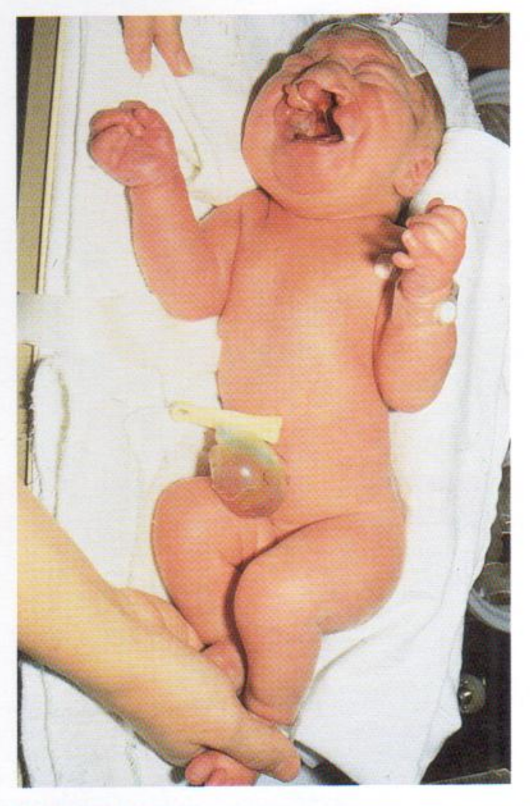


Figura 8 - 8. Recién nacida con trisomía del cromosoma 13. Obsérvese especialmente el labio leporino bilateral, orejas malformadas de implantación baja y polidactilia (dedos adicionales). También tiene un onfalocele pequeño (herniación de vísceras hacia el cordón umbilical). (Cortesía del Dr. A. E. Chudley, Professor of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

Tabla 8-2. Incidencia de síndrome de Down en recién nacidos

Edad materna (años)	Incidencia
20-24	1:1.400
25-29	1:1.100
30-34	1:700
35	1:350
37	1:225
39	1:140
41	1:85
43	1:50
45+	1:25

nacidos de mujeres mayores de 34 años representarán el 39% de los lactantes con trisomía del cromosoma 21. El *mosaicismo*, dos o más tipos de células con números distintos de cromosomas (normales y anómalos), comporta un fenotipo menos grave y el CI del niño puede ser casi normal.

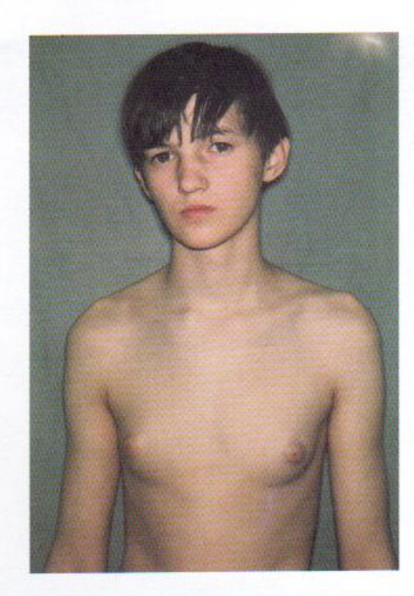


Figura 8-9. Varón joven con síndrome de Klinefelter (trisomía del cromosoma XXY). Obsérvese la presencia de mamas; aproximadamente un 40% de varones con este síndrome presenta ginecomastia (desarrollo excesivo de las glándulas mamarias) y testículos pequeños.

Trisomía de los cromosomas sexuales

La trisomía de los cromosomas sexuales es un trastorno común (Tabla 8-3); sin embargo, este trastorno no se suele detectar hasta la pubertad, puesto que no existen hallazgos físicos característicos en los lactantes o los niños (Figura 8-9). **Los estudios de la cromatina sexual** fueron útiles en el pasado para detectar algunos tipos de trisomía de los cromosomas sexuales debido a la presencia de dos masas de cromatina sexual en los núcleos de mujeres XXX y a que los núcleos de varones XXY contienen una masa de cromatina sexual (véase Capítulo 6). En la actualidad, el diagnóstico se efectúa mejor mediante análisis cromosómico.

Tetrasomía y pentasomía

También se produce tetrasomía y pentasomía de los cromosomas sexuales. Los individuos con estas anomalías cuentan con cuatro o cinco cromosomas sexuales, respectivamente; se han descrito los siguientes complejos cromosómicos en mujeres: 48,XXXX y 49,XXXXX; y varones, 48,XXXY; 48,XXYY; 49,XXXYY y 49,XXXXY. Los cromosomas sexuales adicionales no acentúan las características sexuales; por lo general, no obstante, cuanto mayor sea el número de cromosomas sexuales presente, mayor será la gravedad del retraso mental y la disfunción física.

Mosaicismo

Una persona que dispone de, al menos, dos linajes celulares con *dos o más genotipos diferentes* (constituciones genéticas) es un **mosaico.** Pueden estar afectados los autosomas o los cromosomas sexuales. Habitualmente la gravedad de las anomalías es menor que en personas con monosomía o trisomía; por ejemplo, las características del síndrome de Turner no son tan evidentes en mujeres mosaico 45,X/46,XX como en las mujeres 45,X. El mosaicismo procede generalmente de la no disyunción durante la segmentación temprana del cigoto (véase Capítulo 2). Esta patología también puede ser consecuencia de la pérdida de un cromosoma por *retraso de la anafase;* los cromosomas se

Tabla 8-3. Trisomía de los cromosomas sexuales

Complemento cromosómico*	Sexo	Incidencia†	Características habituales
47,XXX	Femenino	1:960	Aspecto normal; generalmente fértil; 15% a 25% con retraso mental leve.
47,XXY	Masculino	1:1.080	Síndrome de Klinefelter: testículos pequeños, hialinización de túbulos seminíferos; aspermatogénesis; con frecuencia es alto con extremidades inferiores desproporcionadamente largas. La inteligencia es menor que en hermanos normales. Alrededor del 40% de esos varones presenta ginecomastia (véase Figura 8-9).
47,XYY	Masculino	1:1.080	Aspecto normal; con frecuencia alto; a menudo muestra conducta agresiva.

* Las cifras indican el número total de cromosomas, incluyendo los cromosomas sexuales que se muestran después de la coma.
† Datos de Hook EB, Hamerton JL. *The frequency of chromosome abnormalities detected in consecutive newborn studies – Diferences between studies – Results by sex and by severity of phenotypic involvement.* En Hook EB, Porter IH (eds.): *Population Cytogenetics: Studies in Humans.* Nueva York, Academic Press, 1977.

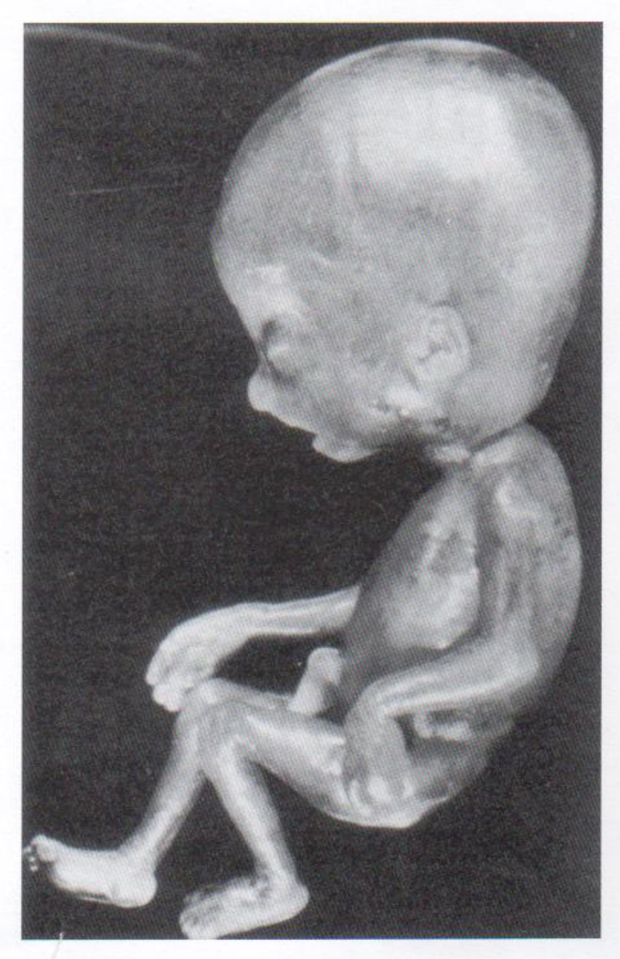


Figura 8 - 10. Feto triploide de segundo trimestre que ilustra la desproporción grave de la cabeza con respecto al cuerpo. La triploidía se caracteriza por un grupo completo de cromosomas adicionales. Los fetos triploides constituyen casi el 20% de los abortos espontáneos anómalos desde el punto de vista cromosómico. (Tomado de Crane JP: Ultrasound evaluation of fetal chromosome disorders. *En* Callen PW (ed.): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 3.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1994.)

separan con normalidad, pero uno de ellos sufre un retraso en su migración y se pierde finalmente.

Triploidía

El tipo más frecuente de poliploidía es la **triploidía** (69 cromosomas). Los fetos triploides sufren un grave retraso del crecimiento intrauterino y presentan un tronco desproporcionadamente pequeño (Figura 8-10). Son comunes otras anomalías. La triploidía puede ser consecuencia de la no separación del segundo cuerpo polar del ovocito durante la segunda división meiótica (véase Capítulo 2); con mayor frecuencia, esta situación es provocada por la fecundación de un ovocito por dos espermatozoides (dispermia) de forma casi simultánea. La triploidía aparece en alrededor del 2% de los embriones, pero la mayoría de ellos se abortan espontáneamente. Los *fetos triploides* representan aproximadamente un 20% de los abortos anómalos cromosómicos. Aunque se ha registrado el nacimiento de fetos *trisómicos vivos,* se trata de una situación excepcional. Todos estos lactantes murieron a los pocos días debido a anomalías cromosómicas múltiples y bajo peso al nacer.

Tetraploidía

La duplicación del número cromosómico diploide a 92 *(tetraplodía)* se produce probablemente durante la primera división de segmentación. La división de este cigoto anómalo daría lugar posteriormente a un embrión con células con 92 cromosomas. Los *embriones tetraploides sufren abortos en etapas muy tempranas* y, con frecuencia, lo único que se recupera es un saco coriónico vacío, que se podría denominar «huevo huero».

Anomalías cromosómicas estructurales

La mayoría de las anomalías de la estructura cromosómica son consecuencia de la rotura de los cromosomas seguida de reconstitución en una combinación anómala (Figura 8-11). Distintos factores ambientales, como la radiación, los fármacos, los agentes químicos y los virus, pueden inducir la **rotura cromosómica.** El tipo de anomalía cromosómica estructural resultante depende del destino de los fragmentos. Las únicas dos anomalías de la estructura cromosómica que se pueden transmitir de padre a hijo son las reorganizaciones estructurales, como las inversiones y las translocaciones.

Translocaciones

Se trata de la transferencia de un fragmento de un cromosoma a otro cromosoma no homólogo. Cuando dos cromosomas no homólogos intercambian fragmentos, se habla de una *translocación recíproca* (véase Figura 8-11*A* y *G*). La translocación no comporta necesariamente un desarrollo anómalo. Por ejemplo, el fenotipo de las personas con una translocación entre un cromosoma 21 y un cromosoma 14 es normal (véase Figura 8-11*G*). Estos individuos son *portadores de translocaciones equilibradas.* Tienen cierta tendencia, independientemente de su edad, a producir células germinales con un cromosoma translocado anómalo. Entre un 3% y un 4% de las personas afectadas por síndrome de Down presentan trisomías por translocación, es decir, el cromosoma 21 adicional se encuentra unido a otro cromosoma.

Deleción

Cuando se produce la rotura de un cromosoma se puede perder una porción del mismo (véase Figura 8-11*B*). Una deleción terminal parcial del brazo corto del cromosoma 5 produce el **síndrome del maullido de gato** (Figura 8-12). Los lactantes afectados tienen un débil llanto tipo gato, microcefalia (cabeza anormalmente pequeña), retraso mental grave y cardiopatía congénita. Un **cromosoma en anillo** es un tipo de cromosoma delecionado en el cual se han perdido ambos extremos y los extremos rotos se han unido para formar un cromosoma con forma de anillo (véase Figura 8-11*C*). Este tipo de cromosoma es poco frecuente, pero se ha descrito en todos los cromosomas. Se han descrito en personas con síndrome de Turner, trisomía del cromosoma 18 y otras anomalías.

Microdeleciones y microduplicaciones

Las técnicas de bandeo de alta resolución han permitido detectar deleciones intersticiales y terminales de tamaño muy pequeño en distintos trastornos. Una resolución aceptable del bandeo cromosómico en el análisis rutinario re-

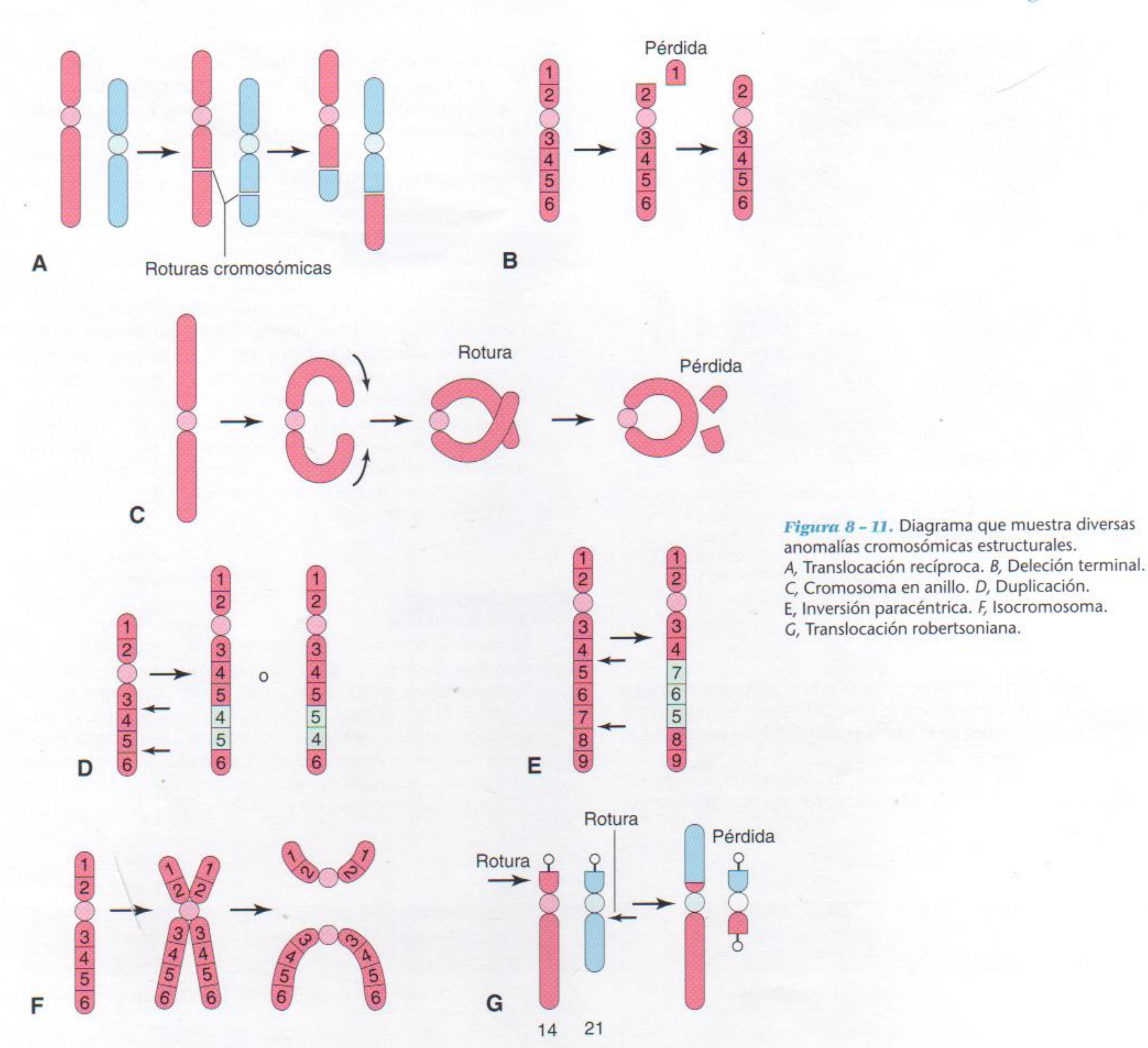


Figura 8 - 11. Diagrama que muestra diversas anomalías cromosómicas estructurales. *A,* Translocación recíproca. *B,* Deleción terminal. *C,* Cromosoma en anillo. *D,* Duplicación. E, Inversión paracéntrica. *F,* Isocromosoma. *G,* Translocación robertsoniana.

vela 550 bandas por conjunto haploide, mientras que el *bandeo cromosómico de alta resolución* revela hasta 1.300 bandas por conjunto haploide. Como estas deleciones abarcan a varios genes contiguos, estos trastornos, así como aquellos con microduplicaciones, se denominan **síndromes de genes contiguos** (Tabla 8-4). Dos ejemplos son:

- *Síndrome de Prader-Willi* (SPW), un trastorno que aparece esporádicamente asociado a estatura baja, retraso mental leve, obesidad, hiperfagia (sobrealimentación) e hipogonadismo (función gonadal inadecuada).
- *Síndrome de Angelman* (SA), caracterizado por retraso mental grave, microcefalia, braquicefalia (acortamiento de la cabeza), convulsiones y movimientos atáxicos (sacudidas) de las extremidades y el tronco.

El SPW y el SA se asocian a una deleción visible de la banda q12 del cromosoma 15. El fenotipo clínico se determina por el origen parental del cromosoma 15 eliminado. Si la deleción procede de la madre, se produce SA; cuando es transmitida por el padre, el niño muestra el fenotipo SPW. Ello sugiere el fenómeno de **impronta genética** por medio del cual la distinta expresión del material genético depende del sexo del padre que lo transmite.

Citogenética molecular

Varios métodos nuevos de fusión de la citogenética clásica y la tecnología del ADN han facilitado una definición más precisa de las anomalías cromosómicas, localización u orígenes, incluyendo las translocaciones desequilibradas, cromosomas accesorios o marcadores, así como el *cartografiado genético.* Un nuevo enfoque de identificación cromosómica se basa en la *hibridación por fluorescencia in situ* (FISH), en la cual se adhieren sondas de ADN específicas para cromosomas a regiones complementarias situadas en cromosomas determinados. Ello permite mejorar la identificación de la localización y número cromosómico en la metafase en diseminación o incluso en células en interfase. Es posible que las

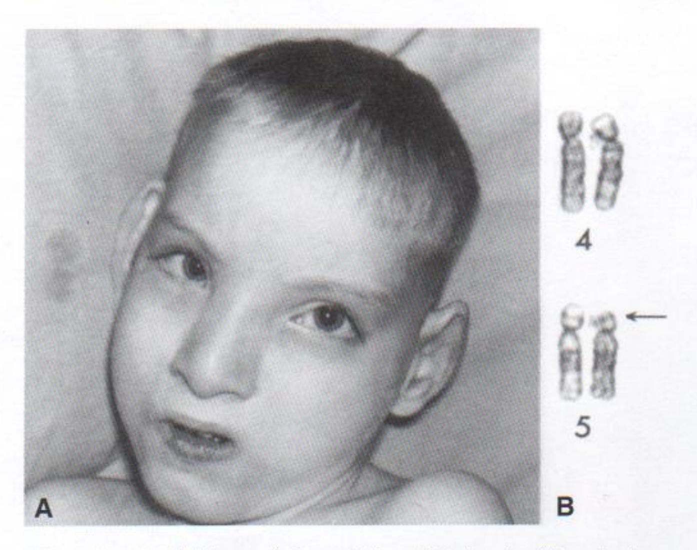


Figura 8 - 12. *A,* Niño con síndrome del maullido de gato. (Tomado de Gardner EJ: *Principles of Genetics,* 5.ª ed. Nueva York, John Wiley & Sons, Inc., 1975.) *B,* Cariotipo parcial de este niño que muestra deleción terminal del extremo del brazo corto del cromosoma 5. La flecha indica el sitio de la deleción. (Cortesía del Dr. M. Ray, Department of Human Genetics, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

técnicas FISH con células en interfase eliminen pronto la necesidad de cultivar células para determinados análisis cromosómicos, como en el caso del diagnóstico prenatal de trisomías fetales.

Los estudios recientes que han empleado *sondas FISH* subteloméricas en individuos con *retraso mental* de etiología desconocida, con o sin anomalías congénitas, han identificado deleciones o duplicaciones cromosómicas submicroscópicas en un 5% a un 10% de ellos. Por tanto, estas investigaciones han adquirido importancia en la evaluación rutinaria de los pacientes con retraso mental de etiología desconocida anteriormente.

Duplicaciones

Estas anomalías pueden estar representadas como una porción duplicada de un cromosoma, dentro de un cromosoma (véase Figura 8-11*D*), unida a un cromosoma, o en forma de fragmento separado. *Las duplicaciones son más comunes que las deleciones y son menos dañinas,* ya que no existe pérdida de material genético. Sin embargo, en individuos que presentan *duplicación cromosómica* existe con frecuencia un efecto clínico asociado en el fenotipo que comporta disfunción mental o anomalías congénitas. La duplicación puede afectar a una parte de un gen, a todo un gen o a varios de ellos.

Inversión

Se trata de una aberración cromosómica en la que se ha invertido un segmento de un cromosoma. Una *inversión paracéntrica* se limita a un único brazo del mismo (véase Figura 8-11*E*), mientras que una *inversión pericéntrica* afecta a ambos brazos e incluye al centrómero. Los portadores del segundo tipo de inversión presentan riesgo de tener descendencia con anomalías debido al entrecruzamiento desigual y la segregación incorrecta en la meiosis.

Tabla 8-4. Ejemplo de síndromes de gen contiguo (síndrome por microdeleción o microduplicación)

Síndrome	Características clínicas	Hallazgos cromosómicos	Origen paterno
Prader-Willi	Hipotonía, hipogonadismo, obesidad con hiperfagia, cara característica, talla baja, manos y pies pequeños, retraso del desarrollo leve.	del 15 q12 (casi todos los casos)	Paterno
Angelman	Microcefalia, macrosomía, ataxia, risa excesiva, convulsiones, retraso mental grave.	del 15 q12 (casi todos los casos)	Materno
Miller-Dieker	Lisencefalia tipo I, cara dismórfica, convulsiones, retraso del desarrollo grave, anomalías cardíacas.	del 17 p13.3 (casi todos los casos)	Cualquiera de los padres
DiGeorge	Hipoplasia tímica y paratiroidea, defectos cardíacos troncoconales, dismorfismo facial.	del 22 q11 (algunos casos)	Cualquiera de los padres
Velocardiofacial (Shprintzen)	Defectos del paladar, alas nasales hipoplásicas, nariz larga, defectos cardíacos troncoconales, retraso del habla, trastornos del aprendizaje y esquizofrénico.	del 22 q11 (casi todos los casos)	Cualquiera de los padres
Smitb-Magenis	Braquicefalia, puente nasal ancho, mandíbula prominente, manos anchas cortas, retrasos del habla y mental.	del 17 p11.2	Cualquiera de los padres
Williams	Talla baja, hipercalcemia, anomalías cardíacas, especialmente estenosis aórtica supravalvular, cara parecida a un duende, retraso mental.	del 17 q11.23 (casi todos los casos)	Cualquiera de los padres
Beckwith-Wiedemann (algunos casos)	Macrosomía, macroglosia, onfalocele, hipoglucemia, hemihipertrofia, lóbulos auriculares transversos.	dup 11 p15 (algunos casos)	Paterno

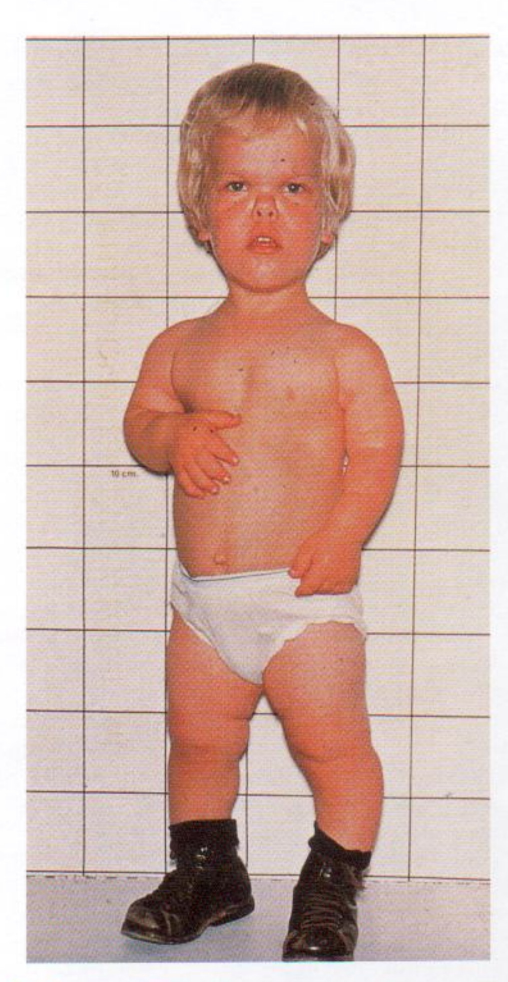


Figura 8 - 13. Niño afectado por acondroplasia con estatura baja, extremidades y dedos de las manos cortos, longitud normal del tronco, piernas curvadas, cabeza relativamente grande, frente prominente y puente nasal deprimido. (Cortesía del Dr. A. E. Chudley, Professor of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

Isocromosomas

La anomalía que da lugar a isocromosomas se produce cuando el centrómero se divide transversalmente en lugar de hacerlo longitudinalmente (véase Figura 8-11*E*). Un isocromosoma es un cromosoma que carece de un brazo y presenta una duplicación del otro. *Este tipo de cromosoma parece constituir la anomalía estructural más frecuente del cromosoma X.* Las personas que portan esta anomalía cromosómica suelen tener estatura baja y presentar otras características del síndrome de Turner, que están relacionadas con la pérdida de un brazo del cromosoma X.

Anomalías provocadas por genes mutados

Entre un 7% y un 8% de las anomalías congénitas son consecuencia de defectos genéticos (véase Figura 8-1). Una mutación suele implicar la pérdida o modificación de la función de un gen y es cualquier cambio permanente hereditario de la secuencia de ADN genómico. Dado que es poco probable que un cambio aleatorio comporte una mejora en el desarrollo, *la mayoría de las mutaciones son perjudiciales y algunas, letales*. La tasa de mutación puede aumentar por diversos agentes ambientales, como las dosis altas de radiación. Las anomalías que proceden de mutaciones genéticas siguen las leyes de la herencia mendeliana; por consiguiente, se pueden elaborar predicciones acerca de la probabilidad de su aparición en la descendencia y en otros parientes de una persona afectada. Un *ejemplo de anomalía congénita de herencia dominante*, la **acondroplasia** (Figura 8-13), procede de una mutación con cambio de G por A en el nucleótido 1138 del ADNc del *gen del receptor del factor de crecimiento fibroblástico 3* (FGFR3) situado en el cromosoma 4p. Otras anomalías congénitas se pueden atribuir a la *herencia recesiva autosómica*, como la hiperplasia suprarrenal congénita (véase Figura 8-18) y la microcefalia. Los genes recesivos autosómicos solamente se manifiestan cuando son homocigóticos; como consecuencia de ello, no se detecta a muchos portadores de estos genes (personas heterocigóticas).

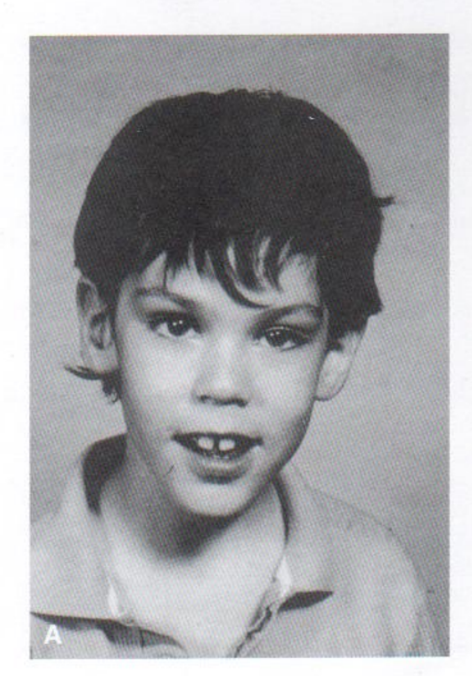




Figura 8 - 14. Síndrome del cromosoma X frágil. *A,* Niño de ocho años de edad con retraso mental que muestra un aspecto relativamente normal, con cara larga y orejas prominentes. *B,* Su hermana de seis años de edad también presenta este síndrome. Padece incapacidad leve para el aprendizaje y características semejantes, con cara alargada y orejas prominentes. Obsérvese el estrabismo (ojo derecho cruzado). Aunque se trata de un trastorno ligado al cromosoma X, en ocasiones las mujeres portadoras expresan la enfermedad. (Cortesía del Dr. A. E. Chudley, Professor of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

El **síndrome del cromosoma X frágil** es la causa hereditaria más frecuente de retraso mental (Figura 8-14). Se trata de uno de más de 200 *trastornos ligados al cromosoma X* asociados a retraso mental. La frecuencia del síndrome del cromosoma X frágil es de 1 de 1.500 nacimientos de varones y puede explicar gran parte del exceso de varones en la población con retraso mental. El diagnóstico se puede confirmar mediante un análisis cromosómico que demuestre la presencia del cromosoma X frágil en x927.3, o bien por medio de estudios de ADN que muestren una expansión de nucleótidos CGG en una región específica del gen FMRI. Se ha confirmado que varios trastornos genéticos se deben a la expansión de trinucleótidos en ciertos genes. Otros ejemplos son la distrofia miotónica, la corea de Huntington, la atrofia espinobulbar (enfermedad de Kennedy), la ataxia de Friedreich y otros. Los genes recesivos ligados al cromosoma X se manifiestan por lo general en varones afectados (hemicigóticos) y, ocasionalmente, en mujeres portadoras (heterocigóticas), como en el síndrome del cromosoma X frágil.

El **genoma humano** está formado por alrededor de 30.000 a 40.000 genes por conjunto haploide, o tres mil millones de pares de bases. Gracias al *Proyecto Genoma Humano* y a la colaboración internacional, se han y se seguirán identificando numerosas mutaciones causantes de patologías y de anomalías congénitas. Se secuenciará y determinará la función específica de la mayor parte de los genes. La comprensión de la causa de las anomalías congénitas requerirá un mejor conocimiento de la expresión génica durante el desarrollo inicial. La mayoría de los genes que se expresan en una célula lo hacen en una gran variedad de ellas y están implicados en funciones metabólicas celulares básicas, como la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas, biogénesis del citoesqueleto y orgánulos, transporte de nutrientes y mecanismos. Estos genes se denominan *genes «de mantenimiento de la casa»*. Los *genes especializados* se expresan en momentos específicos en células concretas y definen los cientos de distintos tipos celulares que constituyen el organismo humano. Un aspecto esencial de la biología del desarrollo es la regulación de la expresión génica, que con frecuencia se lleva a cabo por medio de **factores de transcripción** que se unen a elementos reguladores o promotores de genes específicos.

La **impronta genética** es un proceso epigenético por medio del cual las líneas germinales masculina y femenina confieren una marca específica para el sexo en una subregión cromosómica, de modo que solamente está activo el alelo paterno o materno de un gen en la descendencia. En otras palabras, el sexo del padre que transmite influye en la expresión o ausencia de expresión de ciertos genes en la descendencia (véase Tabla 8-4). Éste es el origen del síndrome de Prader-Willi (SPW) y del síndrome de Angelman (SA), en los cuales el fenotipo depende de si el padre (SPW) o la madre (SA) han transmitido la microdeleción. En un número notable de casos de SPW y SA, así como en otros trastornos genéticos, la patología es consecuencia de un fenómeno denominado *disomía uniparental*. En el SPW y el SA, ambos cromosomas 15s proceden de un único progenitor. El SPW se produce cuando ambos cromosomas 15s derivan de la madre, mientras que el SA se origina en el caso de que provengan del padre. Se cree que el mecanismo subyacente comienza con un concepto trisómico, seguido de la pérdida del cromosoma adicional en una división celular poscigótica temprana. Se produce así una célula «rescatada» en la que ambos cromosomas derivan de un mismo progenitor. La disomía uniparental ha afectado a diversos pares de cromosomas. Algunos están asociados a respuestas clínicas desfavorables que implican a los pares 6 *(diabetes mellitus neonatal transitoria)*, 7 *(síndrome de Russel-Silber)* y 15 *(síndromes de Prader-Willi* y *Angelman)*, mientras que otros (1 y 22) no están relacionados con ningún efecto fenotípico anómalo.

Los **genes homeocaja** *(homeobox)* son un grupo de genes presentes en todos los vertebrados. Presentan secuencias y un orden muy conservados. Participan en el desarrollo embrionario inicial y especifican la identidad y organización espacial de los segmentos corporales. Los productos proteicos de estos genes se unen al ADN y forman factores de transcripción que regulan la expresión génica. La Tabla 8-5 describe trastornos asociados a algunas mutaciones homeocaja. Se puede consultar en línea

Tabla 8-5. Ejemplos de trastornos en humanos relacionados con mutaciones de homeocaja

Nombre	Características clínicas	Gen
Síndrome de Waardenburg Tipo I	Mechón de pelo blanco, desplazamiento lateral del canto interno de los ojos, sordera coclear, heterocromía, tendencia a hendidura facial, herencia autosómica dominante.	Gen HuP2 en humanos, homólogo del gen Pax3 murino
Simpolidactilia (sindactilia tipo II)	Membranas y duplicación de dedos, metacarpos supernumerarios, herencia autosómica dominante.	Mutación HOX D 13
Holoprosencefalia (una forma)	Separación incompleta de los ventrículos cerebrales laterales, anoftalmía o ciclopía, hipoplasia o hendiduras faciales de la línea media, incisivos centrales maxilares únicos, hipotelorismo, herencia autosómica dominante con expresión muy variable.	Gen de mutación HPE 3 (erizo sónico), homólogo del gen de polaridad de segmentos de *Drosophila*
Esquicencefalia (tipo II)	Hendidura de grosor total dentro de los ventrículos cerebrales que con frecuencia origina convulsiones, espasticidad y retraso mental.	Mutación de línea germinal del gen de homeocaja EMX2, homólogo del EMX2 del ratón

un listado completo de los trastornos genéticos (*Online Mendelian Inheritance in Man*, OMIM™).

Rutas de señalización del desarrollo

La embriogenia normal está regulada por diversas cascadas complejas de señalización. Las mutaciones o alteraciones de cualquiera de ellas pueden causar anomalías congénitas. Muchas rutas de señalización son autónomas para la célula y solamente alteran la diferenciación de una célula determinada, como se observa en las proteínas producidas por los grupos génicos HOX A y HOX D (en los que las mutaciones producen diversas anomalías de las extremidades). Otros *factores de transcripción* actúan al influir en el patrón de expresión génica de células adyacentes. Estos controles de señal de rango corto pueden funcionar como interruptores sencillos *(señales paracrinas);* otros, denominados *morfógenos*, desencadenan numerosas respuestas en función de su nivel de expresión con otras células.

Una ruta de señalización del desarrollo de este tipo comienza a partir de la proteína secretada denominada erizo sónico (*sonic hedgehog;* Shh) que desencadena una secuencia de sucesos en las células diana, lo que produce la activación y represión de dichas células por factores de transcripción de la familia Gli. Las perturbaciones de la regulación de la ruta erizo sónico-*Patched*-Gli (Shh-Ptch-Gli) origina diversas patologías humanas, como cáncer y anomalías congénitas.

Shh se expresa en la notocorda, la placa del suelo del tubo neural, el encéfalo y otras regiones, como la zona de actividad polarizante de las extremidades en desarrollo, y el intestino. Las mutaciones esporádicas y hereditarias del gen humano *Shh* dan lugar a holoprosencefalia, un defecto de la línea media de gravedad variable que implica una septación anómala del SNC, hendidura facial, incisivo central único, hipotelorismo u ojo ciclópeo único. La proteína Shh se debe procesar a una forma activa, y es modificada mediante la adición de una molécula de colesterol. Los defectos en la biosíntesis del colesterol, como en el trastorno recesivo autosómico denominado *síndrome de Smith-Lemli-Opitz,* comparten numerosas características, especialmente anomalías cerebrales y de las extremidades, que se asemejan a las enfermedades de la ruta Shh. Esto sugiere que la señalización Shh podría desempeñar una función clave en diversos trastornos genéticos.

Los tres genes Gli identificados como factores de transcripción se localizan en la ruta Shh-Ptch-Gli. Las mutaciones del gen Gli3 se han implicado en diversos trastornos hereditarios, como el *síndrome de cefalopolisindactilia de Greig* (deleciones o mutaciones puntuales); *el síndrome de Pallister-Hall* con hamartomas hipotalámicos, polidactilia central o postaxial, entre otras anomalías de la cara, encéfalo y extremidades (mutaciones sin sentido, por error de lectura y por cambio de pauta de lectura); polidactilia postaxial familiar simple tipo A y B, así como polidactilia preaxial tipo IV (mutaciones sin sentido, por error de lectura y por cambio de pauta de lectura).

Se puede consultar un listado completo y actualizado de todos los trastornos genéticos humanos y locus génicos en Internet: *Online Mendelian Inheritance in Man*, OMIM™. *McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University*, Baltimore, MD, EE.UU., y *National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine*, Bethesda, MD, EE.UU., 2000. *World Wide Web URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/*

Anomalías provocadas por factores ambientales

A pesar de que el embrión humano está bien protegido en el útero, los agentes ambientales, **teratógenos,** pueden causar alteraciones del desarrollo tras la exposición de la madre a ellos (Tabla 8-6). *Un teratógeno es cualquier agente capaz de producir una anomalía congénita o de incrementar la incidencia de una anomalía en la población.* Los factores ambientales, como la infección y los fármacos, pueden simular trastornos genéticos, por ejemplo en el caso de dos o más niños afectados de padres normales. *El principio importante es que «no todo lo que es familiar es genético».* Los órganos y partes de un embrión son más sensibles frente a agentes teratogénicos durante los períodos de diferenciación rápida (Figura 8-15).

Los factores ambientales originan entre un 7% y un 10% de las anomalías congénitas (véase Figura 8-1). Dado que la diferenciación bioquímica es anterior a la morfológica, el período durante el cual las estructuras son sensibles a la interferencia de teratógenos suele preceder a la fase de su desarrollo visible en unos días. Los teratógenos no parecen causar anomalías hasta que ha comenzado la diferenciación celular; sin embargo, sus acciones en etapas precoces pueden causar la muerte del embrión, por ejemplo, durante las primeras dos semanas del desarrollo. Los mecanismos precisos por medio de los cuales los fármacos, agentes químicos y otros factores ambientales alteran el desarrollo embrionario e inducen anomalías son aún poco claros. Incluso los mecanismos de acción de talidomida son un «misterio» y se han propuesto más de 20 hipótesis para explicar cómo este agente hipnótico altera el desarrollo embrionario.

Numerosos estudios han mostrado que ciertas influencias hereditarias y ambientales pueden afectar de forma desfavorable el desarrollo embrionario al alterar procesos tan fundamentales como el compartimiento intracelular, la superficie celular, la matriz extracelular y el ambiente fetal. Se ha sugerido que la respuesta celular inicial puede adquirir más de una forma (genética, molecular, bioquímica, biofísica), produciendo distintas secuencias de cambios celulares (muerte celular, inducción-interacción celular defectuosa, reducción de la biosíntesis de sustratos, disfunción de los movimientos morfogenéticos y alteración mecánica). Por último, estos distintos tipos de lesión patológica pueden dar lugar al defecto final (muerte intrauterina, anomalías del desarrollo, retraso del crecimiento fetal o alteraciones funcionales) a través de una ruta común.

Los rápidos adelantos constatados en el campo de la biología molecular están aportando más información acerca del control genético de la diferenciación, así como la cascada de acontecimientos implicados en la expresión de genes homeocaja y la formación de patrón. Parece sensato suponer que la interrupción de la actividad génica en cualquier etapa crítica podría comportar un defecto del desarrollo. Esta opinión se sustenta en estudios experimentales recientes, que han mostrado que la exposición de embriones murinos y anfibios al teratógeno *ácido retinoico* alteraba el dominio de la expresión génica e interrumpía la morfogenia normal. Los investigadores están prestando ahora una mayor atención a los mecanismos moleculares de desarrollo anómalo con el fin de comprender mejor la patogenia de las anomalías congénitas.

Tabla 8-6. Teratógenos que se sabe causan defectos de nacimiento en humanos

Agentes	Anomalías congénitas más comunes
Fármacos o drogas	
Ácido valproico	Anomalías craneofaciales; DTN; con frecuencia hidrocefalia; anomalías cardíacas y esqueléticas.
Alcohol	Síndrome de alcoholismo fetal (SAF): crecimiento retrasado (CIR); retraso mental, microcefalia; anomalías oculares; anomalías articulares; hendiduras palpebrales cortas.
Aminopterina	CIR; defectos esqueléticos; malformaciones del sistema nervioso central (SNC), especialmente meroanencefalia (ausencia de la mayor parte del cerebro).
Andrógenos y dosis altas de progestágenos	Grados variables de masculinización de fetos femeninos: genitales externos ambiguos que producen fusión labial e hipertrofia del clítoris.
Busulfán	Disminución de crecimiento; anomalías esqueléticas; opacidades corneales; paladar hendido; hipoplasia de diversos órganos.
Carbonato de litio	Diversas anomalías que suelen afectar al corazón y vasos grandes.
Cocaína	CIR; prematuridad; microcefalia; infarto cerebral; anomalías urogenitales; alteraciones neuroconductuales.
Dietilestilbestrol	Anomalías del útero y vagina, erosiones y repliegues cervicales.
Fenitoína	Síndrome fetal por hidantoína (SFH): CIR; microcefalia; retraso mental; sutura frontal con reborde; pliegues epicánticos internos; ptosis palpebral; puente nasal ancho deprimido; hipoplasia falángica.
Isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico)	Anomalías craneofaciales; defectos del tubo neural (DTN), como espina bífida quistica; defectos cardiovasculares; paladar hendido; aplasia tímica.
Metotrexato	Malformaciones múltiples, en especial de esqueleto, que incluyen cara, cráneo, extremidades y colúmna vertebral.
Talidomida	Desarrollo anómalo de extremidades, como meromelia (ausencia parcial) y amelia (ausencia total); anomalías faciales; anomalías sistémicas, como anomalías cardíacas y renales.
Tetraciclina	Tinción dental; hipoplasia del esmalte.
Trimetadiona	Retraso del desarrollo; cejas en V; rejas de implantación baja; labio leporino o paladar hendido.
Warfarina	Hipoplasia nasal, epífisis punteadas; falanges hipoplásicas; anomalías oculares; retraso mental.
Compuestos químicos	
Bifenilos policlorados (BPC)	CIR; cambio de coloración de la piel.
Metilmercurio	Atrofia cerebral; espasticidad; convulsiones; retraso mental.
Infecciones	
Citomegalovirus	Microcefalia; coriorretinitis; pérdida nurosensorial; retraso del desarrollo psicomotor y mental; hepatosplenomegalia; hidrocefalia; parálisis cerebral; calcificacion cerebral (periventricular).
Parvovirus humano B19	Anomalías oculares; alteraciones degenerativas de tejidos fetales.
Toxoplasma gondii	Microcefalia; retraso mental; microftalmía; hidrocefalia; coriorretinitis; calcificaciones cerebrales; pérdidas de audición; alteraciones neurológicas.
Treponema pallidum	Hidrocefalia; sordera congénita; retraso mental; dientes y huesos anómalos.
Virus de la encefalitis equina venezolana	Microcefalia; microftalmía; agenesia cerebral; necrosis del SNC; hidrocefalia.
Virus herpes simple	Vesículas y cicatrices en piel; coriorretinitis; hepatomegalia; trombopenia; petequias; anemia hemolítica; hidrancefalia.
Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)	Falta de crecimiento; microcefalia; frente prominente cuadrada; puente nasal aplanado; hipertelorismo; *filtrum* triangular y labios abiertos.
Virus de la rubéola	CIR; retraso del crecimiento posnatal; anomalías cardíacas y de vasos grandes; microcefalia; sordera neurosensorial; cataratas; microftalmos; glaucoma; retinopatía pigmentada; retraso mental; hemorragia del recién nacido; hepatosplenomegalia; osteopatía; anomalías de la dentición.
Virus de la varicela	Cicatrices cutáneas (distribución dermatomo); anomalías neurológicas (paresia de extremidades, hidrocefalia, convulsiones, etc.); cataratas; microftalmía; síndrome de Horner, atrofia óptica; nistagmo; coriorretinitis; microcefalia; retraso mental; anomalías esqueléticas (hipoplasia de extremidades, dedos de manos y de pies, etc.); anomalías urogenitales.
Dosis altas de radiación ionizante	Microcefalia, retraso mental; anomalías esqueléticas; retraso del crecimiento; cataratas.

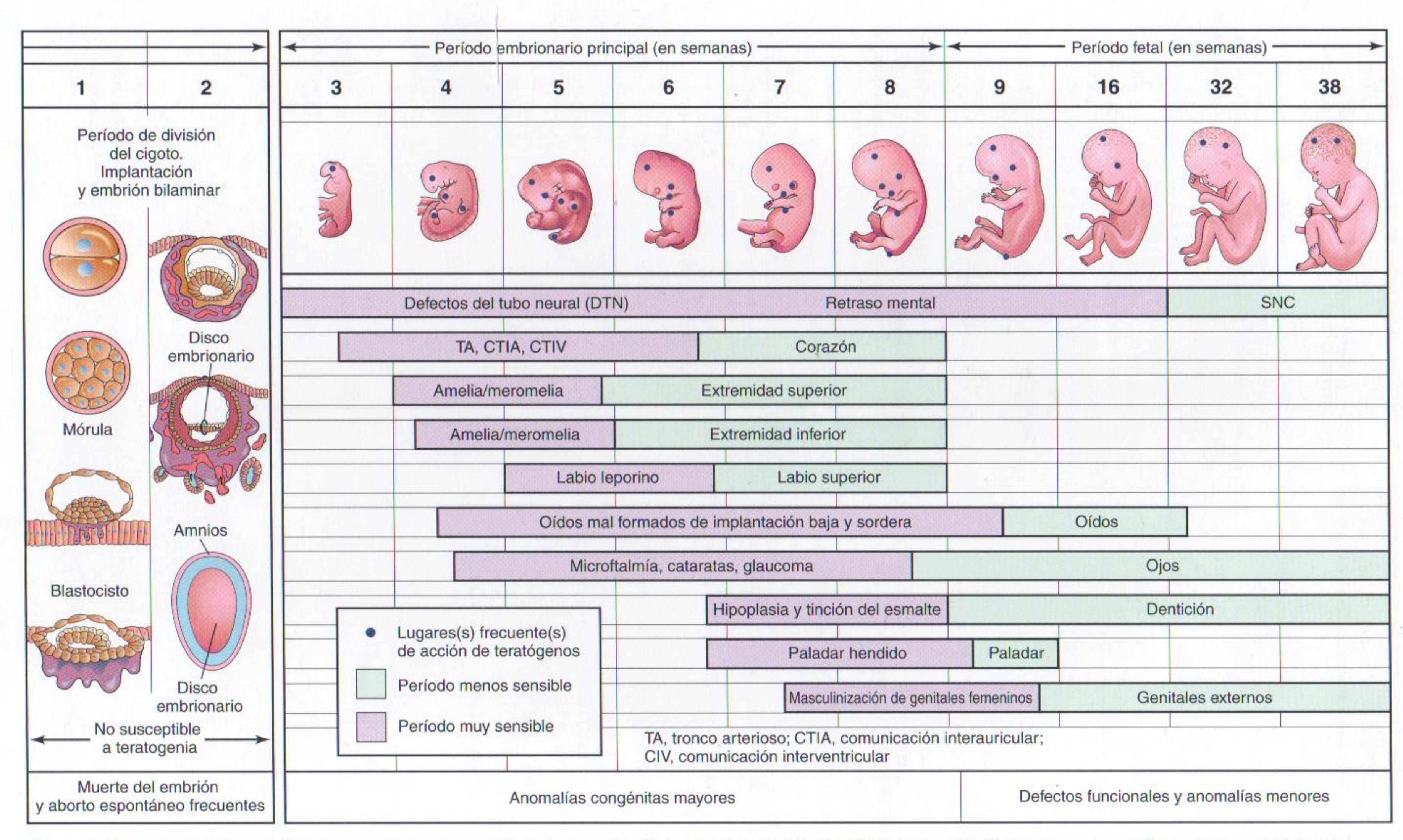


Figura 8 - 15. Esquema de los períodos críticos en el desarrollo prenatal del humano. Durante las dos primeras semanas del desarrollo, el embrión no suele ser susceptible a teratógenos; un teratógeno daña todas o la mayor parte de las células, y causa la muerte del embrión, o afecta solamente a unas cuantas células y permite que el concepto se recupere y el embrión se desarrolle sin anomalías congénitas. El color malva indica los períodos muy sensibles en los que se pueden producir defectos mayores (p. ej., amelia, ausencia de extremidades). El color verde corresponde a las etapas menos sensibles frente a teratógenos en las que se pueden inducir defectos menores (como pulgares hipoplásicos).

Tabla 8-7. Incidencia de malformaciones mayores en órganos humanos al nacer*

Órgano	Incidencia
Cerebro	10:1.000
Corazón	8:1.000
Riñones	4:1.000
Extremidades	2:1.000
Todos los demás	6:1.000
Total	30:1.000

* Datos tomados de Connor JM, Ferguson-Smith MA: *Essential Medical Genetics*, 2.ª ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1987.

Principios básicos en teratogenia

Cuando se considera la posible teratogenicidad de un agente como un fármaco o un compuesto químico, se deben tener en cuenta *tres principios importantes:*

- períodos críticos del desarrollo
- posología del fármaco o compuesto químico
- genotipo (constitución genética) del embrión

Períodos críticos del desarrollo humano

La etapa de desarrollo de un embrión cuando está presente un agente teratogénico, como un fármaco o un virus, determina su susceptibilidad frente al mismo (véase Figura 8-15). El período más importante del desarrollo es aquel en el que se encuentran al máximo la división celular, diferenciación celular y morfogenia. La Tabla 8-7 indica las frecuencias relativas de las anomalías de ciertos órganos.

El período más crítico del desarrollo encefálico abarca entre la 3 y las 16 semanas, pero se puede ver alterado posteriormente ya que el encéfalo se diferencia y crece rápidamente tras el nacimiento y continúa haciéndolo como mínimo a lo largo de los dos primeros años de vida. Los teratógenos (como el alcohol) pueden producir retraso mental durante los períodos embrionario y fetal. El *desarrollo de la dentición continúa mucho después del nacimiento* (véase Capítulo 20); por consiguiente, el desarrollo de la dentición permanente puede resultar afectado por las *tetraciclinas* desde las 18 semanas (prenatal) hasta los 16 años. El *período crítico de desarrollo del sistema esquelético es prolongado* y continúa durante la infancia; en consecuencia, el crecimiento de los tejidos esqueléticos constituye un buen indicador del crecimiento general.

Las alteraciones ambientales durante las dos primeras semanas después de la fecundación pueden interferir en la segmentación del cigoto y la implantación del blastocisto o producir la muerte precoz y el aborto espontáneo del embrión; sin embargo, no se sabe que causen anomalías en embriones humanos (véase Figura 8-15). *Los teratógenos que actúan durante las primeras dos semanas pueden matar al embrión, pero sus efectos alteradores se pueden compensar por las potentes propiedades reguladoras del embrión temprano.* La mayor parte del desarrollo durante las dos primeras semanas se centra en la formación de estructuras extraembrionarias, como el amnios, el saco vitelino y el saco coriónico (véase Capítulo 3).

El desarrollo del embrión se altera con mayor facilidad durante la formación de los órganos y tejidos (Figuras 8-15 y 8-16). A lo largo del **período organogenético,** los teratógenos inducen anomalías congénitas importantes. Es probable que los defectos fisiológicos, anomalías morfológicas secundarias del oído externo, por ejemplo, y las alteraciones funcionales, como el retraso mental, sean debidas a la perturbación del desarrollo durante el período fetal. Se sabe que algunos microorganismos, como ***Toxoplasma gondii,*** causan anomalías congénitas graves, especialmente en el encéfalo y los ojos, cuando infectan al feto (véanse Figuras 8-24 y 8-25; Tabla 8-6). Los microorganismos suelen matar al embrión cuando están presentes durante el período embrionario.

Cada parte, tejido y órgano de un embrión tiene un período crítico durante el cual se puede alterar su desarrollo (véase Figura 8-15). El tipo de anomalías congénitas producidas depende de qué partes, tejidos y órganos sean más susceptibles en el momento en que el teratógeno está actuando.

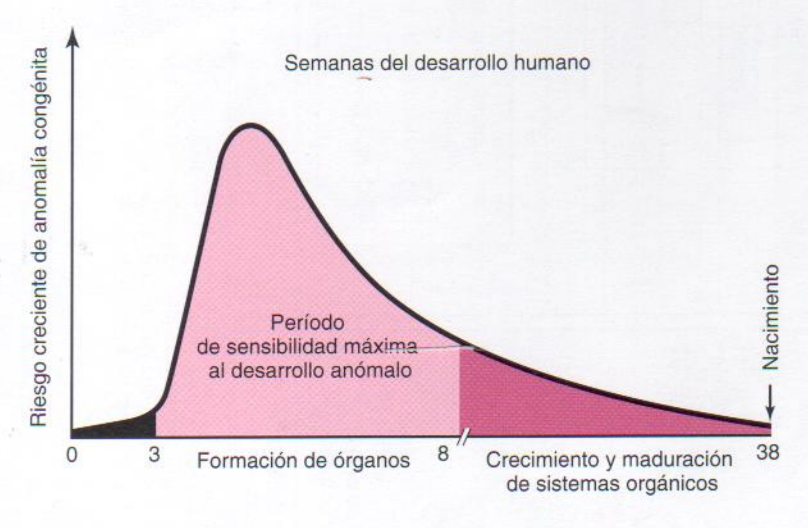


Figura 8-16. Esquema del riesgo creciente de anomalías congénitas durante la organogénesis.

Los siguientes ejemplos ilustran qué agentes teratogénicos pueden afectar a distintos sistemas orgánicos en desarrollo al mismo tiempo:

- los *niveles altos de radiación* producen anomalías del sistema nervioso central (encéfalo y médula espinal) y ojos
- el *virus de la rubéola* causa defectos oculares (glaucoma y cataratas), sordera y anomalías cardíacas
- la *talidomida* induce defectos de las extremidades y otras anomalías. En etapas tempranas del desarrollo de las extremidades, origina defectos graves como *meromelia* o ausencia de parte de las extremidades superiores o inferiores (véase Figura 8-22). Posteriormente en el período sensible, la talidomida produce defectos de las extremidades de leves a moderados, como hipoplasia del radio y cúbito. No existen indicios clínicos que sugieran que la talidomida daña al embrión cuando se administra después de este período crítico del desarrollo.

Los **calendarios embrionarios,** como el de la Figura 8-15, resultan de utilidad cuando se analiza el motivo de una anomalía congénita humana; no obstante, es erróneo asumir que las anomalías siempre sean consecuencia de un único suceso producido durante el período crítico, o que sea posible determinar el día en que originó la anomalía a partir de estas tablas. Lo único que se puede afirmar es que el teratógeno tendría que haber interrumpido el desarrollo antes del final del período crítico para un tejido, parte u órgano implicado. Por ejemplo, *el período crítico de desarrollo de las extremidades comprende entre 24 y 36 días después de la fecundación.*

Posología del fármaco o compuesto químico

La investigación en animales ha mostrado que existe una relación dosis-respuesta asociada a los teratógenos; *sin embargo, la dosis utilizada en animales para producir anomalías es, con frecuencia, mucho mayor que las exposiciones en humanos. Por consiguiente, los estudios animales no se pueden aplicar directamente a los embarazos humanos.* Para que un fármaco se pueda considerar un agente teratogénico es preciso observar una relación dosis-respuesta; por ejemplo, a mayor exposición durante el embarazo, mayor gravedad del efecto fenotípico.

Genotipo del embrión

Existen numerosos ejemplos en animales de experimentación y varios casos sospechosos en humanos que muestran la existencia de diferencias genéticas en la respuesta frente a un teratógeno. La *difenilhidantoína,* por ejemplo, es un teratógeno humano bien conocido (véase Tabla 8-6). Entre un 5% y un 10% de los embriones expuestos a esta medicación anticonvulsiva desarrollan el *síndrome de la hidantoína fetal* (véase Figura 8-19). No obstante, aproximadamente una tercera parte de los embriones expuestos sólo presenta algunas anomalías congénitas, y más de la mitad no resulta afectado. Por tanto, parece que el genotipo del embrión determina si un agente teratogénico afectará a su desarrollo.

Teratógenos conocidos en humanos

El conocimiento que ciertos agentes pueden alterar el desarrollo prenatal humano ofrece la oportunidad de evitar algunas anomalías congénitas; por ejemplo, si las mujeres son conscientes de los efectos dañinos de sustancias como el alcohol, compuestos químicos ambientales (como bifenilos policlorados [PCB]) y algunos virus, la mayoría de ellas no expondrá a sus embriones a tales agentes teratogénicos. El objetivo general del análisis de la teratogenicidad de los fármacos, sustancias químicas, aditivos alimentarios y pesticidas es identificar agentes que podrían contar con esa capacidad durante el desarrollo humano y poner en guardia a los médicos y embarazadas acerca del posible peligro para el embrión/feto.

Prueba de teratogenicidad

Con el fin de demostrar que un agente es teratógeno, se debe mostrar que la frecuencia de anomalías ha aumentado por encima de la tasa espontánea en embarazos en los que la madre está expuesta a tal agente *(enfoque prospectivo),* o que los lactantes con malformaciones tienen antecedentes de exposición materna al agente con mayor frecuencia que los niños normales *(enfoque retrospectivo).* Resulta complicado obtener ambos tipos de datos sin ningún sesgo. Los casos clínicos no son convincentes, a no ser que el agente y el tipo de anomalía sean tan infrecuentes que se pueda pensar que su asociación en varios casos no sea una coincidencia (p. ej., talidomida).

Análisis farmacológico en animales

A pesar de que el análisis farmacológico en animales preñados es importante, los resultados cuentan con un valor pronóstico limitado respecto a los efectos farmacológicos en embriones humanos. *Los experimentos en animales pueden únicamente sugerir la posible aparición de efectos similares en humanos.* Si un fármaco o compuesto químico tiene efectos teratogénicos en dos o más especies, se debe considerar que el riesgo en humanos es elevado; sin embargo, también se debe tener en cuenta la dosificación del fármaco.

Los fármacos como teratógenos

La teratogenicidad de los fármacos varía considerablemente. Algunos teratógenos causan una alteración grave del desarrollo cuando se administran durante el período organogenético (p. ej., talidomida y el desarrollo de las extremidades). Otros agentes producen retraso mental y del crecimiento y otras anomalías cuando se utilizan excesivamente durante el desarrollo (como el alcohol).

La utilización de fármacos con y sin receta médica durante el embarazo es sorprendentemente elevada. Entre el 40% y el 90% de las embarazadas consumen como mínimo un fármaco durante la gestación. Diversos estudios han indicado que algunas embarazadas toman un promedio de cuatro fármacos, excluyendo complementos alimenticios, y casi la mitad de ellas lo hace a lo largo del primer trimestre. El consumo de fármacos también tiende a ser más alto durante el período crítico de desarrollo en personas que fuman y beben en exceso. A pesar de ello, *menos del 2% de las anomalías congénitas se deben a fármacos y agentes químicos.* Solamente un número reducido de fármacos se han visto implicados como agentes teratogénicos en humanos (véase Tabla 8-6).

Mientras que solamente un 7% a un 10% de las anomalías son consecuencia de teratógenos reconocibles (véase Figura 8-1), se siguen identificando nuevos agentes. Lo mejor para la mujer es evitar todo tipo de medicación durante

el primer trimestre, a no ser que exista un motivo médico de peso para su uso, y en ese caso únicamente cuando se sepa que es razonablemente seguro en embriones humanos. El motivo de esta precaución es que, a pesar de que los estudios controlados adecuadamente sobre ciertos fármacos (como la *marihuana*) no han podido demostrar un riesgo teratogénico en embriones humanos, esos agentes dañan al embrión (disminución del peso al nacer).

Tabaquismo. *El tabaquismo materno durante el embarazo constituye una causa conocida de crecimiento intrauterino retrasado (CIR).* A pesar de los avisos acerca de los efectos dañinos de este hábito en el embrión/feto, más del 25% de las mujeres continúa fumando durante el embarazo. En aquellas que fuman en exceso (20 o más cigarrillos al día), la frecuencia de partos prematuros es el doble de la correspondiente a madres no fumadoras y sus hijos pesan menos de lo normal (véase Figura 6-12). *El peso bajo al nacer (menor de 2.000 g) representa el predictor principal de mortalidad en lactantes.* En un estudio de casos y controles, se observó un incremento moderado de la incidencia de lactantes con anomalías cardíacas conotroncales y de deficiencias de las extremidades asociadas al tabaquismo materno y paterno. Además, existen algunos indicios que apuntan que el tabaquismo materno puede originar anomalías del aparato urinario, problemas conductuales y reducción del crecimiento físico. *La nicotina estenosa los vasos sanguíneos uterinos, produciendo una disminución del flujo sanguíneo uterino*, lo que disminuye el suministro de oxígeno y nutrientes al embrión/feto por parte de la sangre materna en el espacio intervelloso de la placenta. La deficiencia resultante afecta al crecimiento celular y podría tener un efecto desfavorable sobre el desarrollo mental. En la sangre materna y fetal aparecen concentraciones elevadas de *carboxihemoglobina*, producidas por el tabaquismo, que podrían alterar la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre. Como consecuencia de ello se puede originar *hipoxia fetal* (concentraciones de oxígeno bajas) crónica y afectar al crecimiento y desarrollo fetales.

Cafeína. La cafeína es la droga más popular en EE.UU. por su presencia en diversas bebidas de consumo amplio (p. ej., café, té y refrescos de cola), productos de chocolate y algunos fármacos. *No se ha demostrado que la cafeína sea un teratógeno humano;* sin embargo, tampoco se puede garantizar que el consumo materno excesivo sea seguro para el embrión.

Alcohol. El alcoholismo es un problema de consumo abusivo que afecta al 1%-2% de las mujeres en edad de procrear. Los niveles moderado y alto de ingesta de alcohol durante las fases iniciales del embarazo pueden producir alteraciones del crecimiento y morfogénesis del feto; a mayor consumo, mayor gravedad de los signos. Los lactantes hijos de madres alcohólicas crónicas muestran un patrón específico de defectos, como deficiencia de crecimiento pre y posnatal, retraso mental y otras anomalías (Figura 8-17; véase Tabla 8-6). En la mayoría de estos lactantes también se observa microcefalia, fisuras palpebrales cortas, pliegues epicánticos, hipoplasia maxilar, nariz corta, labio superior delgado, pliegues palmares anómalos, anomalías de las articulaciones y cardiopatías congénitas. Este conjunto de anomalías, conocido como **síndrome del alcoholismo fetal (SAF),** se detecta en 1 a 2 lactantes/1.000 nacimientos vivos. La incidencia de SAF está relacionada con la población estudiada. Con frecuencia es necesaria experiencia clínica para realizar un diagnóstico preciso de este trastorno, ya que las anomalías físicas de los niños afectados no son específicas. No obstante, el patrón clínico global es único, aunque puede variar de sutil a grave.

En la actualidad se cree que el consumo abusivo de alcohol por parte de la madre constituye la causa más común de retraso mental. Incluso el consumo moderado de alcohol (30 a 60 ml al día) puede producir **efectos de alcoholismo fetal (EAF),**

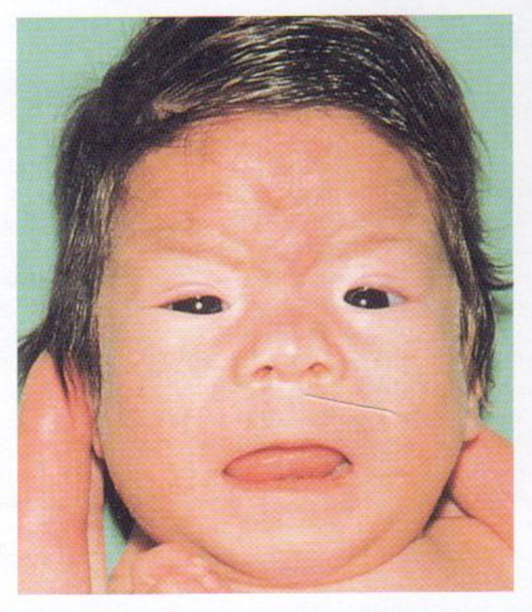


Figura 8 - 17. Lactante con síndrome de alcoholismo fetal. Obsérvese el labio superior delgado, fisuras palpebrales cortas, puente nasal plano, la nariz corta y el *filtrum* alargado y malformado (surco vertical en la parte media del labio superior). (Cortesía del Dr. A. E. Chudley, Professor of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

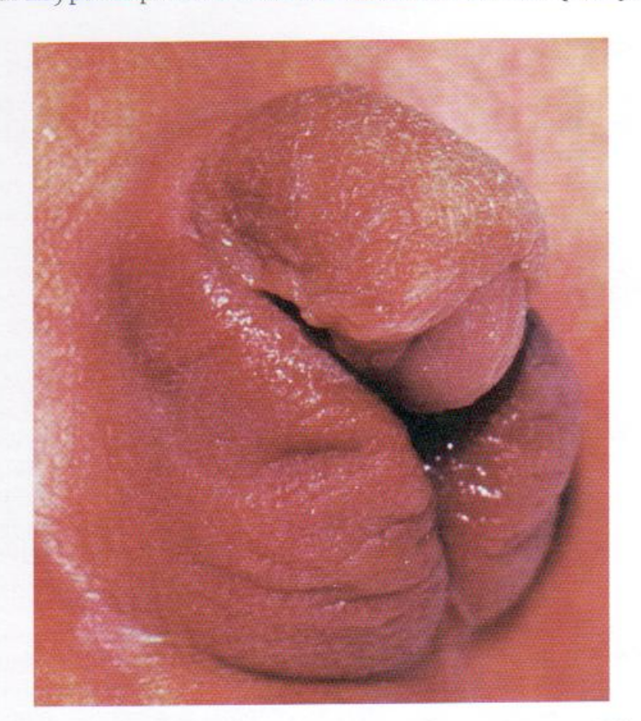


Figura 8 - 18. Genitales externos maculinizados de una lactante 46,XX. Obsérvese el aumento de tamaño del clítoris y los labios mayores fusionados. La virilización se debió a la producción excesiva de andrógenos por las glándulas suprarrenales durante el período fetal (hiperplasia suprarrenal congénita). (Cortesía del Dr. Heather Dean, Department of Pediatrics and Child Health, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

dificultades de aprendizaje y de comportamiento en los niños, especialmente cuando el alcoholismo se asocia a malnutrición. Es muy probable que las borracheras (consumo importante de alcohol durante 1 a 3 días) durante el embarazo produzcan EAF. El período susceptible de desarrollo encefálico comprende la mayor parte de la gestación, por lo que es recomendable abstenerse totalmente de consumir alcohol durante la misma.

Andrógenos y progestágenos. Los términos «progestágenos» y «progestinas» se emplean para referirse a sustancias, naturales o sintéticas, que inducen algunas o todas las modificaciones biológicas producidas por la progesterona, una hormona secretada por el cuerpo lúteo que promueve y mantiene el endometrio en gestación (véase Capítulo 7). Algunas de estas sustancias tienen propiedades androgénicas (masculinizantes) que pueden afectar a un feto femenino, comportando la masculinización de los genitales externos (Figura 8-18). La incidencia de anomalías varía en función de la hormona y de su posología. Se deberían evitar las preparaciones de *etisterona* y *noretisterona*. Desde el punto de vista práctico, el riesgo teratogénico de dichas hormonas es bajo. La exposición a progestinas durante el período crítico de desarrollo también se asocia a un aumento de la prevalencia de anomalías cardiovasculares, mientras que la exposición de fetos masculinos durante dicho período puede duplicar la incidencia de *hipospadias* (véase Capítulo 13). Obviamente, la administración de *testosterona* también ejerce efectos masculinizantes en los fetos femeninos.

Un gran número de mujeres emplea hormonas anticonceptivas («píldoras de control de la natalidad»). Se sospecha que los *anticonceptivos orales* con progestágenos y estrógenos tomados en etapas tempranas de un embarazo no reconocido son agentes teratogénicos, pero los resultados de diversos estudios epidemiológicos han sido contradictorios. Los lactantes de 13 de 19 madres que habían recibido *píldoras anticonceptivas con progesterona-estrógenos* a lo largo del período crítico de desarrollo exhibían el *síndrome VACTERL*. Este acrónimo significa **a**nomalías **v**ertebrales, **a**nales, **c**ardíacas, **t**raqueales, **e**sofágicas, **r**enales y de las **e**xtremidades (del inglés, *limb*). Como precaución, se debería interrumpir la utilización de anticonceptivos orales en cuanto se haya detectado el embarazo debido a sus posibles efectos teratogénicos.

El **dietilestilbestrol** (DES) es un teratógeno humano. Se han detectado anomalías congénitas tanto macroscópicas como microscópicas del útero y la vagina en mujeres expuestas a este agente en el útero. Se observaron tres tipos de lesión: adenosis vaginal, erosiones vaginales y pliegues vaginales transversos. Varias mujeres de edades comprendidas entre los 16 y los 22 años han desarrollado *adenocarcinoma vaginal* después de la exposición a este estrógeno sintético en el útero. No obstante, la probabilidad de aparición de neoplasias malignas en esta etapa temprana en mujeres con exposición uterina a DES parece ser baja. Se estima que el riesgo de cáncer asociado a dicha exposición es inferior a 1 por 1.000. Los varones que sufrieron exposición a DES en el útero tras el tratamiento materno anterior a la semana 11 de gestación presentaron una incidencia mayor de anomalías del aparato genital, como quistes del epidídimo y testículos hipoplásicos. Sin embargo, la fertilidad de los varones expuestos a DES en el útero no parece afectada.

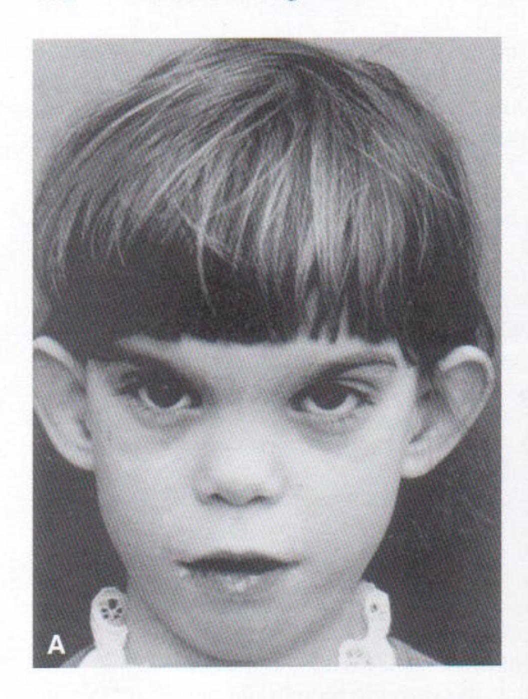
Antibióticos. Las tetraciclinas atraviesan la membrana placentaria y se depositan en los huesos y dientes del embrión en lugares de calcificación activa. Una dosis de **tetraciclina** de tan sólo 1 g al día durante el tercer trimestre puede producir tinción amarillenta de la dentición primaria o secundaria. El tratamiento con tetraciclina a lo largo del tercer y cuarto meses del embarazo también puede originar anomalías dentales (como hipoplasia del esmalte), decoloración amarillenta a amarronada de los dientes y disminución del crecimiento de los huesos largos. La calcificación de la dentición secundaria (permanente) comienza en el nacimiento y finaliza hacia los 7 u 8 años de edad, con excepción de los terceros molares; por tanto, el tratamiento prolongado con tetraciclinas durante la infancia puede afectar a la dentición permanente.

Se ha descrito sordera en lactantes de madres tratadas con dosis elevadas de estreptomicina y dihidroestreptomicina como *agentes antituberculosos*. Se han referido más de 30 casos de deficiencias auditivas y lesiones del octavo par craneal en lactantes expuestos a **derivados de la estreptomicina** en el útero. La *penicilina* se ha empleado mucho durante el embarazo y parece ser inocua en embriones y fetos humanos.

Anticoagulantes. Con excepción de la heparina, todos los anticoagulantes cruzan la membrana placentaria y pueden producir hemorragias en el embrión o feto. La warfarina y otros derivados de la cumarina son antagonistas de la vitamina K. El primer compuesto se utiliza en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica, así como en pacientes con válvulas cardíacas artificiales. **La warfarina es, con certeza, un teratógeno.** Se han publicado casos de lactantes con hipoplasia del cartílago nasal, epífisis punteadas y diversas anomalías del sistema nervioso central cuyas madres recibieron este agente anticoagulante durante el período crítico de su desarrollo embrionario. La fase de máxima sensibilidad se sitúa entre 6 y 12 semanas después de la fecundación [de 8 a 14 semanas tras la fecha de la última regla (FUR)]. La exposición durante el segundo y tercer trimestres puede comportar retraso mental, atrofia óptica y microcefalia. **La heparina no es un agente teratogénico** y, además, no atraviesa la membrana placentaria.

Anticonvulsivantes. Alrededor de una de cada 200 mujeres embarazadas es epiléptica y requiere tratamiento con un anticonvulsivante. Entre todos los agentes anticonvulsivantes disponibles, se sabe que **trimetadiona** es un teratógeno. Las características principales del *síndrome de trimetadiona fetal* son retraso del crecimiento pre y posnatal, retrasos del desarrollo, cejas en forma de V, orejas de posición baja, labio o paladar leporino y anomalías cardíacas, genitourinarias y de las extremidades. La utilización de este fármaco está contraindicada durante el embarazo. **La difenilhidantoína es claramente un agente teratogénico** (Figura 8-19). El *síndrome de la hidantoína fetal* ocurre en un 5% a un 10% de los niños de madres tratadas con anticonvulsivantes de tipo fenitoína o hidantoína. El patrón habitual de anomalías incluye crecimiento intrauterino retrasado (CIR), microcefalia, retraso mental, sutura frontal elevada, pliegues epicánticos internos, ptosis parpebral, puente nasal amplio y deprimido, hipoplasia de uñas o falanges distales y hernias.

El **ácido valproico** ha constituido el fármaco de elección en el control de diversos tipos de epilepsia; sin embargo, su empleo en embarazadas ha producido un *patrón de anomalías* craneofaciales, cardíacas y de las extremidades. Existe también un incremento del riesgo de defectos del tubo neural. *Se considera que el fenobarbital es un antiepilép-*



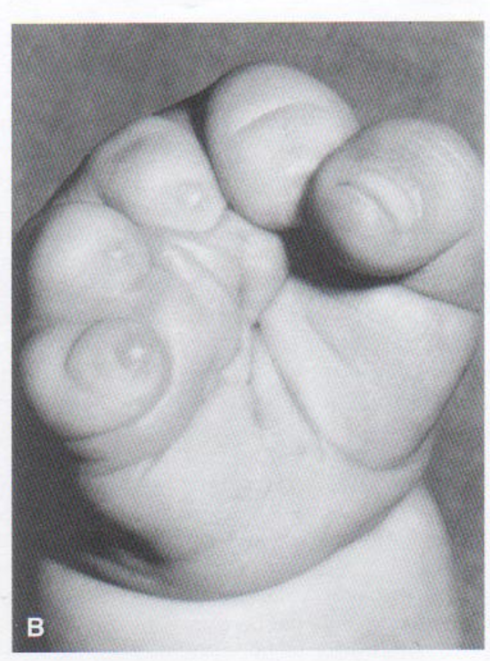


Figura 8 - 19. Síndrome fetal por hidantoína. *A,* Niña pequeña con dificultades de aprendizaje. Obsérvense las orejas poco comunes, espacio amplio entre los ojos, pliegues epicánticos, nariz corta y *filtrum* largo. Su madre padece epilepsia y tomó difenilhidantoína durante el embarazo. (Cortesía del Dr. A. E. Chudley, Professor of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.) *B,* Mano derecha de un lactante con hipoplasia digital grave (dedos cortos) de una mujer que tomó difenilhidantoína toda la gestación. (Tomado de Chodirker BN, Chudley AE, Reed MH, Persaud TVN: *Am J Med Genet* 27:373, copyright © 1987. Reimpreso con autorización de Wiley-Liss, división de John Wiley and Sons, Inc.)

tico seguro durante el embarazo. El sulfato de magnesio y el diazepam también se emplean mucho en la profilaxis de las convulsiones; no obstante, son precisos ensayos clínicos controlados adicionales para determinar si dichas combinaciones carecen de riesgos teratogénicos.

Antieméticos. Ha existido un debate considerable en la prensa no especializada y en los tribunales sobre si *Bendectin* es un fármaco teratogénico en humanos. *Los teratólogos consideran que Bendectin no constituye un teratógeno en humanos,* puesto que los estudios epidemiológicos de gran tamaño sobre lactantes no han logrado demostrar un aumento del riesgo de anomalías congénitas tras su administración a embarazadas.

Agentes antineoplásicos. En la actualidad se dispone de unos 20 agentes de uso clínico. Con excepción del antagonista del ácido fólico **aminopterina,** existen escasos informes documentados para valorar los efectos teratogénicos de dichos compuestos. Dado que los datos disponibles sobre la posible teratogenicidad de los fármacos antineoplásicos no son adecuados, se recomienda evitarlos, especialmente durante el primer trimestre de la gestación. **Los compuestos químicos inhibidores de tumores son muy teratogénicos,** ya que inhiben la mitosis en células sometidas a división rápida. El uso de aminopterina durante el período embrionario suele comportar la muerte intrauterina de los embriones, pero entre el 20% y el 30% de los que sobreviven sufre malformaciones graves. La administración en pautas alternas de *busulfán y 6-mercaptopurina* ha producido anomalías graves múltiples, pero ninguno de los fármacos en monoterapia parece causar anomalías importantes (véase Tabla 8-6). **Aminopterina es un teratógeno potente que origina anomalías congénitas importantes** (Figura 8-20), especialmente en los sistemas esquelético y nervioso central. Este agente, un antimetabolito, es un *antagonista del ácido fólico.* Se detectaron anomalías congénitas esqueléticas múltiples y de otros tipos en lactantes de madres que trataron de interrumpir su embarazo tomando *metotrexato,* un derivado de la aminopterina.

Corticosteroides. La cortisona produce paladar hendido y anomalías cardíacas en cepas susceptibles de ratones y conejos. *La cortisona no causa paladar hendido ni ninguna otra anomalía congénita en embriones humanos.* El riesgo teratogénico de los corticosteroides es mínimo, si existe.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). La exposición fetal a inhibidores de la ECA como agentes antihipertensivos produce oligohidramnios, muerte fetal, hipoplasia de los huesos de la bóveda craneal, CIR y disfunción renal. Aparentemente, durante las etapas iniciales del embarazo el riesgo del embrión es menor y no hay ninguna indicación para interrumpir la gestación. Dada la elevada incidencia de complicaciones perinatales graves, se recomienda no recetar inhibidores de la ECA durante el embarazo.

Insulina y fármacos hipoglucemiantes. La insulina no es teratogénica en embriones humanos, salvo posiblemente cuando se induce un coma insulínico. Los fármacos hipoglucemiantes, como tolbutamida, se han implicado, pero los indicios acerca de su teratogenicidad son débiles; por consiguiente, a pesar de su notable teratogenicidad en roedores, no existen indicios convincentes que apunten que los agentes hipoglucémicos orales (especialmente las sulfonilureas) sean teratogénicos en embriones humanos. La incidencia de anomalías congénitas (p. ej., **agenesia del sacro**) registra un aumento de dos a tres veces en la descendencia de madres diabéticas, y alrededor del 40% de todas las muertes perinatales de lactantes diabéticos son consecuencia de anomalías congénitas. Las mujeres que padecen diabetes mellitus dependiente de insulina pueden reducir de forma significativa el riesgo de tener hijos con anomalías congénitas controlando adecuadamente esta patología antes de la concepción.

Ácido retinoico (vitamina A). **El isotretinoína (ácido 13-cisretinoico) es teratogénico a dosis muy bajas en humanos.** Este fármaco se utiliza en el tratamiento del acné quístico grave. El período crítico de exposición parece



Figura 8 - 20. Anomalías congénitas inducidas por aminopterina. *A,* Embrión y sus membranas con malformaciones macroscópicas. (Cortesía del Dr. J. B. Thiersch, Seattle, Washington.) *B,* Recién nacido con meroanencefalia o ausencia parcial de cerebro. (Tomado de Thiersch JB: *En* Wolstenholme GEW, O'Connor CM [eds.]: *Ciba Foundation Symposium on Congenital Malformation,* Londres, J & A Churchill, Ltd., 1960.) *C,* Recién nacido que muestra CIR notable, cabeza grande, mandíbula pequeña, orejas deformadas, manos y pies zambos. (Tomado de Warkany J, Beaudry PH, Hornstein S: Attempted abortion with 4-aminopterolyglutamic acid (aminopterin): Malformations of the child. *Am J Dis Child* 97:274, 1960.)

comprender de la tercera a la quinta semanas (de 5 a 7 semanas después de la FUR). El riesgo de aborto espontáneo y de anomalías congénitas tras la exposición a este compuesto es elevado. Las anomalías congénitas observadas con mayor frecuencia son: dismorfia craneofacial (microtia, micronatia), paladar hendido o aplasia tímica, anomalías cardiovasculares y defectos del tubo neural. El seguimiento longitudinal posnatal de niños expuestos a isotretinoína en el útero reveló disfunciones neuropsicológicas importantes. La vitamina A constituye un nutriente importante y necesario en el embarazo, pero la exposición prolongada a dosis altas no es recomendable. Las embarazadas deberían evitar concentraciones elevadas de esta vitamina, ya que recientemente se ha referido un aumento del riesgo de anomalías congénitas en la descendencia de mujeres que tomaron más de 10.000 UI de vitamina A al día.

Salicilatos. Existen pruebas que indican que las dosis elevadas de *ácido acetilsalicílico* (AAS) o *aspirina*, el fármaco ingerido con mayor frecuencia durante el embarazo, son potencialmente dañinas para el embrión o el feto. Los estudios epidemiológicos indican que la aspirina no es teratogénica, pero se deberían evitar dosis elevadas de aspirina, especialmente durante el primer trimestre.

Fármacos tiroideos. El *yoduro de potasio* en preparaciones para la tos y las dosis elevadas de *yodo radiactivo* pueden producir bocio congénito. Los yoduros atraviesan con facilidad la membrana placentaria e interfieren con la producción de tiroxina. Asimismo, pueden causar un aumento de tamaño del tiroides y **cretinismo** (detención del desarrollo físico y mental y distrofia ósea y de tejidos blandos). La *deficiencia materna de yodo* también puede originar cretinismo congénito. Se recomienda a las embarazadas evitar duchas o cremas que contengan povidona yodada, ya que se absorbe a través de la vagina, penetra en la sangre materna y puede ser teratógena. El *propiltiouracilo* interfiere en la formación de tiroxina en el feto y puede causar bocio. La administración de *sustancias antitiroideas* en el tratamiento de trastornos maternos del tiroides puede originar bocio congénito (Figura 8-21) si la madre recibe cantidades excesivas, que superan a las necesarias para controlar su patología.



Figura 8 - 21. Recién nacido con aumento de tamaño congénito de la glándula tiroides (bocio). El trastorno se debió a la administración de antitiroideos a la madre a dosis superiores a las necesarias para controlar la enfermedad. (Tomado de Reid DF, Ryan KJ, Benirschke K: *Principles and Management of Human Reproduction.* Filadelfia, WB Saunders, 1972. Cortesía del Dr. Keith Russell.)

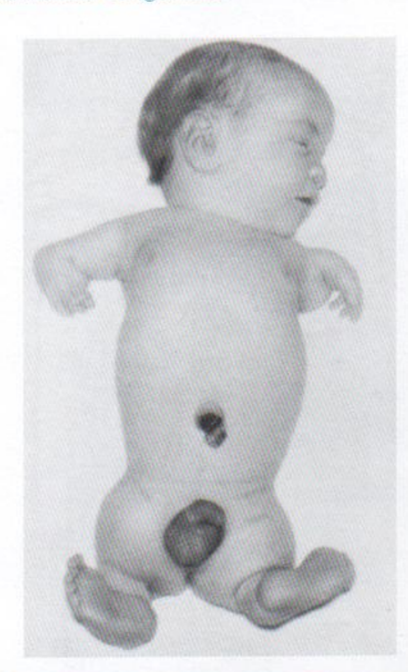


Figura 8 - 22. Varón recién nacido que muestra las extremidades malformadas típicas (meromelia: reducción de la extremidad) por ingesta materna de talidomida durante el período crítico del desarrollo de las extremidades. (Tomado de Moore KL: *Manit Med Rev* 43:306, 1963.)

Tranquilizantes. *La talidomida es un teratógeno potente.* Este agente hipnótico se usaba mucho en Alemania Occidental y Australia como tranquilizante y sedante, pero se ha abandonado en la actualidad debido a sus propiedades inmunosupresoras. La **epidemia de la talidomida** comenzó en 1959. Se ha estimado que nacieron alrededor de 12.000 niños con anomalías producidas por este fármaco. En EE.UU. se registró un número relativamente bajo de anomalías, dado que la *Food and Drug Administration* (FDA) no aprobó la utilización de talidomida. La característica distintiva del **síndrome por talidomida** es la meromelia (focomelia o «extremidades semejantes a las de una foca») (Figura 8-22), pero las anomalías abarcaron desde *amelia* (ausencia de extremidades), pasando por etapas intermedias del desarrollo (extremidades rudimentarias), hasta *micromelia* (extremidades anormalmente pequeñas o cortas).

La talidomida también causó anomalías en otros órganos, como la ausencia de oídos externos e internos, hemangioma en la frente, anomalías cardíacas y anomalías de los aparatos urinario y digestivo. Se ha establecido clínicamente que el período en el que la talidomida produjo anomalías congénitas comprendió de 24 a 36 días tras la fecundación (38 a 50 días tras la FUR). Este período de sensibilidad coincide con etapas críticas del desarrollo de las partes y órganos afectados (véanse Figuras 8-15 y 8-16). *La talidomida está totalmente contraindicada en mujeres en edad de procrear.*

El ***litio*** es el fármaco de elección para el mantenimiento a largo plazo de pacientes con psicosis maníaco-depresiva; no obstante, ha producido anomalías congénitas, principalmente cardíacas y de vasos grandes en niños de madres a las que se administró dicho agente al inicio del embarazo. Aunque el **carbonato de litio es un teratógeno conocido en humanos,** la FDA ha afirmado que se puede utilizar durante el embarazo si, «en opinión del médico, los posibles efectos beneficiosos superan a los posibles riesgos». Los **derivados de la benzodiacepina** son fármacos psicoactivos recetados frecuentemente a embarazadas. Entre ellos se encuentran *el diacepam* y *el oxacepam,* que atraviesan fácilmente la membrana placentaria. La utilización de estos fármacos durante el primer trimestre del embarazo se asocia a **anomalías craneofaciales** en el recién nacido. Se advierte a las pacientes que no ingieran estos fármacos durante el embarazo debido a sus posibles efectos teratogénicos.

Drogas ilegales. Actualmente se utilizan diversas «drogas de la calle» populares debido a sus propiedades alucinógenas. Se han referido anomalías de las extremidades semejantes a las causadas por la talidomida, así como anomalías del sistema nervioso central, en hijos de madres que tomaron *dietilamida del ácido lisérgico* **(LSD)** durante el embarazo. No existen indicios que apunten que la **marihuana** sea un teratógeno en humanos; sin embargo, algunas pruebas indican que su consumo durante los dos primeros meses de la gestación afecta a la longitud fetal y al peso al nacer. Además, los patrones de sueño y el EEG de los recién nacidos expuestos a la marihuana en el período prenatal se encuentran alterados.

La **cocaína** representa una de las drogas ilegales de mayor utilización, y el aumento de su consumo en mujeres en edad de procrear constituye un motivo de preocupación. Existen numerosas descripciones de los efectos prenatales de la cocaína, entre los que cabe incluir aborto espontáneo, prematuridad, CIR, microcefalia, infarto cerebral, anomalías urogenitales y alteraciones neuroconductuales.

La **metadona,** empleada como tratamiento de la adicción a la heroína, se considera un «teratógeno conductual», al igual que aquélla. Se ha encontrado que los hijos de mujeres drogodependientes mantenidas con metadona durante el embarazo presentaban disfunción del sistema nervioso central y menores pesos al nacer y circunferencias cefálicas que los lactantes no expuestos. Hay también preocupación acerca de los efectos posnatales a largo plazo de la metadona. Sin embargo, se trata de un problema difícil de resolver, puesto que con frecuencia se utilizan otros fármacos en combinación con metadona y el consumo intenso de alcohol y cigarrillos está extendido en mujeres drogodependientes.

Los compuestos químicos ambientales como teratógenos

En los últimos años ha aumentado la preocupación acerca de la posible teratogenicidad de compuestos químicos ambientales, como las sustancias y contaminantes industriales y agrícolas, y los aditivos alimentarios. No obstante, no se han demostrado de forma clara la teratogenicidad en humanos de la mayoría de ellas.

Mercurio orgánico. Los niños nacidos de madres cuya dieta principal durante el embarazo está formada por pescado con concentraciones anormalmente elevadas de mercurio presentan la **enfermedad de Minamata** fetal, con alteraciones neurológicas y conductuales semejantes a la parálisis cerebral. Se han detectado *daño cerebral* grave, retraso mental y ceguera en hijos de madres que recibieron *metilmercurio* en su alimentación. Se han efectuado observaciones similares en niños cuyas madres consumieron cerdo contaminado al comer maíz cultivado a partir de semillas rociadas con un fungicida que contenía mercurio.

El **metilmercurio es un teratógeno** que produce atrofia cerebral, espasticidad, convulsiones y *retraso mental*.

***Plomo*.** El plomo, abundante en el lugar de trabajo y en el medio ambiente, atraviesa la membrana placentaria y se acumula en los tejidos fetales. La exposición prenatal a plomo se asocia a un aumento de los abortos, anomalías fetales, CIR y deficiencias funcionales. Varias publicaciones han indicado que los hijos de madres expuestas a concentraciones subclínicas de plomo padecen alteraciones neuroconductuales y psicomotoras.

***Bifenilos policlorados (PCB)*.** Estos compuestos químicos teratogénicos producen CIR y decoloración de la piel. La principal fuente dietética de PCB en EE.UU. es, probablemente, el pescado obtenido de aguas contaminadas. En Japón y Taiwan se ha detectado este agente químico teratogénico en aceite de cocina contaminado.

Los agentes infecciosos como teratógenos

A lo largo de la vida prenatal, el embrión y el feto se ven amenazados por diversos microorganismos. En la mayoría de los casos, resisten la agresión; sin embargo, en algunas ocasiones, se produce aborto o nacimiento de un feto muerto, mientras que otros lactantes padecen CIR, anomalías congénitas o enfermedades neonatales (véase Tabla 8-6). Los microorganismos atraviesan la membrana placentaria y penetran en el torrente circulatorio fetal. La propensión a que resulte afectado el sistema nervioso central (SNC) lleva a pensar que la barrera hematoencefálica ofrece una escasa resistencia frente a los microorganismos.



A



B

Figura 8 - 23. *A*, Cataratas congénitas bilaterales típicas causadas por el virus de la rubéola. Otros defectos congénitos frecuentes son anomalías cardíacas y sordera. *B*, Glaucoma congénito grave producido por el virus de la rubéola. Obsérvense el nublamiento corneal denso, aumento de diámetro de la córnea y cámara anterior profunda. (*A*, Cortesía del Dr. Richard Bargy, Department of Ophthalmology, Cornell-New York Hospital. *B*, Cortesía del Dr. Daniel I. Weiss, Department of Ophthalmology, New York University College of Medicine. Tomado de Cooper LA y cols.: *Am J Dis Child* 110:416, 1965. Copyright 1965, American Medical Association.)

***Rubéola (sarampión alemán o de tres días)*.** El virus que origina la rubéola, una enfermedad transmisible, es el principal ejemplo de un *teratógeno infeccioso*. En casos de infección materna primaria durante el primer trimestre del embarazo, el riesgo global de infección embrionaria/fetal es de alrededor del 20%. El **virus de la rubéola** atraviesa la membrana placentaria e infecta al embrión/feto. Las características habituales del **síndrome de rubéola congénita** (SRC) son *cataratas, anomalías cardíacas* y *sordera*; sin embargo, en ocasiones se observan las siguientes anomalías: deficiencia mental, coriorretinintis, glaucoma (Figura 8-23), microftalmia y defectos dentales. Cuanto antes se produce en el embarazo la infección materna por rubéola, mayor es el peligro de malformación del embrión.

La mayoría de los lactantes presenta anomalías congénitas cuando la enfermedad aparece durante las primeras cuatro a cinco semanas después de la fecundación, ya que este período abarca las fases organogenéticas más susceptibles del ojo, oído interno, corazón y cerebro (véase Figura 8-15). El riesgo de anomalías debidas a infección por rubéola durante el segundo y tercer trimestres es reducido (alrededor del 10%), pero se pueden originar defectos funcionales del SNC (retraso mental) y oído interno (pérdida de audición) cuando la infección se produce en las fases tardías del desarrollo. No existen indicios de anomalías fetales tras el quinto mes de gestación; no obstante, las infecciones pueden dar lugar a enfermedad crónica y disfunción ocular, auditiva y del SNC.

***Citomegalovirus (CMV)*.** La infección por CMV es la infección viral más frecuente en el feto humano. Dado que la enfermedad parece ser mortal cuando afecta al embrión, se cree que la mayoría de los embarazos termina en un aborto espontáneo cuando la infección tiene lugar en el primer trimestre del embarazo. Los recién nacidos infectados durante el período fetal inicial no suelen mostrar signos clínicos y se identifican por medio de programas de detección selectiva. En etapas posteriores del embarazo, *la infección por CMV puede originar CIR, microftalmía, coriorretinitis, ceguera, microcefalia, calcificación cerebral, retraso mental, sordera, parálisis cerebral y hepatoesplenomegalia*. Resultan especialmente preocupantes los casos de *infección asintomática por CMV*, que se asocian frecuentemente a alteraciones auditivas, neurológicas y neuroconductuales en la lactancia.

***Virus herpes simple (VHS)*.** Se ha descrito que la infección materna por VHS en etapas tempranas del embarazo triplica la tasa de abortos y la infección posterior a la semana 20 se relaciona con un aumento de la tasa de prematuridad. La infección fetal por el VHS se suele producir en fases tardías del embarazo, posiblemente más durante el parto. Las anomalías congénitas observadas en recién nacidos incluyen lesiones cutáneas y, en algunos casos, microcefalia, microftalmía, espasticidad, displasia retiniana y retraso mental.

***Varicela*.** La varicela y el herpes zoster son causados por el mismo agente viral, el *virus varicela-zoster*. Existen indicios convincentes que *la infección materna por varicela durante los primeros cuatro meses de embarazo determina anomalías congénitas*, con cicatrices cutáneas, atrofia muscu-

lar, hipoplasia de extremidades, dedos de las manos rudimentarios, daño ocular y encefálico y retraso mental. Existe una probabilidad del 20% de estas u otras anomalías cuando la infección se produce durante el período crítico del desarrollo (véase Figura 8-15). Después de 20 semanas de gestación, no hay ningún riesgo teratogénico comprobado.

Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Este retrovirus es responsable del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La información existente acerca de los efectos fetales de una infección por VIH dentro del útero es contradictoria. Algunas de las anomalías congénitas descritas han sido falta de crecimiento, microcefalia y características craneofaciales específicas. La mayoría de los casos de transmisión del virus de la madre al feto se produce probablemente durante el parto. La lactancia materna eleva el riesgo de transmisión del virus al recién nacido. Obviamente, es importante prevenir la transmisión del virus a mujeres y a sus hijos debido a los posibles efectos fetales e infantiles.

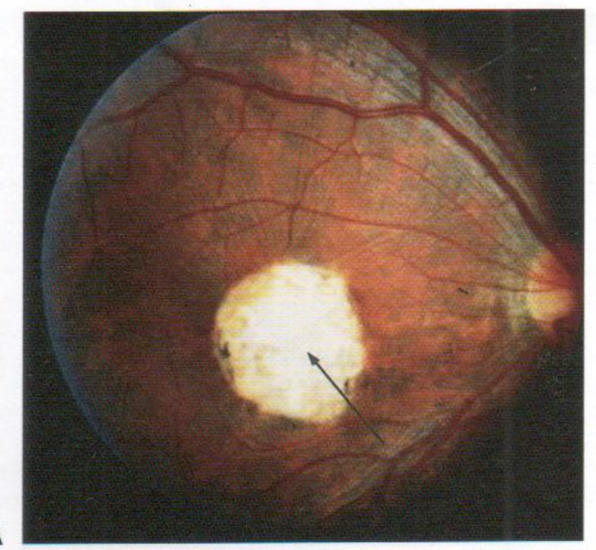
Toxoplasmosis. *Toxoplasma gondii*, un parásito intracelular, es muy prevalente. Recibe su nombre del gondi, un roedor norteafricano en el que se detectó por primera vez. Este parásito se puede encontrar en el torrente circulatorio, tejidos o células reticuloendoteliales, leucocitos y células epiteliales. La *infección materna suele ser consecuencia de*:

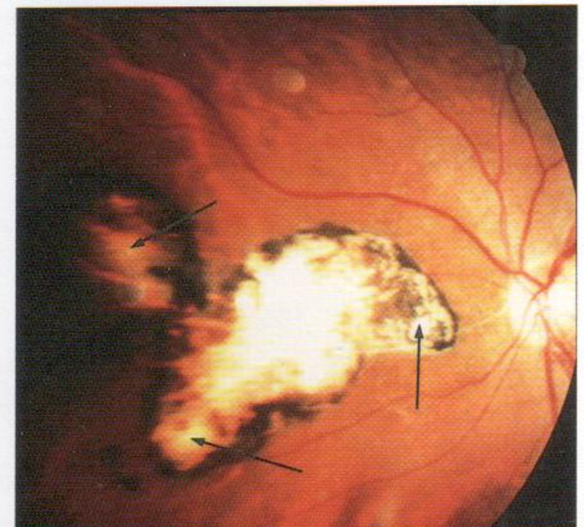
- ingesta de carne cruda o poco cocinada (generalmente cerdo o cordero) que contenga quistes de *Toxoplasma*
- contacto estrecho con animales domésticos (por lo general, *gatos*) o suelo infectados

Se cree que el suelo y las plantas de jardines se pueden contaminar a través de heces de gato infectadas que portan ovocistos (el cigoto enquistado o encapsulado en el ciclo vital de los protozoos esporozoarios). Las moscas y cucarachas también pueden transportar **ovocistos** al suelo.

Toxoplasma gondii atraviesa la membrana placentaria e infecta al feto (Figuras 8-24 y 8-25), originando modificaciones destructivas en el cerebro (calcificaciones intracraneales) y ojos (coriorretinitis) que producen **deficiencia mental,** microcefalia, microftalmía e hidrocefalia. La muerte fetal puede ser consecuencia de la infección, especialmente en etapas iniciales de la gestación. Las madres de niños con anomalías congénitas no suelen ser conscientes de haber padecido **toxoplasmosis,** la enfermedad producida por este organismo parásito. Las mujeres embarazadas deberían evitar a los animales (gatos, perros, conejos y otros animales domésticos y salvajes), ya que podrían estar infectados con este parásito, así como no consumir carne cruda o poco cocinada de ellos (como conejos). Además, se deberían cocinar adecuadamente los huevos de gallina doméstica y evitar la leche no pasteurizada.

Sífilis congénita. La incidencia de sífilis congénita está aumentando de forma constante, registrándose un número mayor de casos que en cualquiera de las dos décadas anteriores. En EE.UU., uno de cada 10.000 niños nacidos vivos está infectado. *Treponema pallidum*, la pequeña espiroqueta que origina la sífilis, atraviesa rápidamente la membrana placentaria en etapas tan precoces como las semanas novena y décima de gestación. El feto se puede infectar en cualquier fase de la enfermedad o en cualquier etapa del embarazo. Las *infecciones maternas primarias* (adquiridas durante





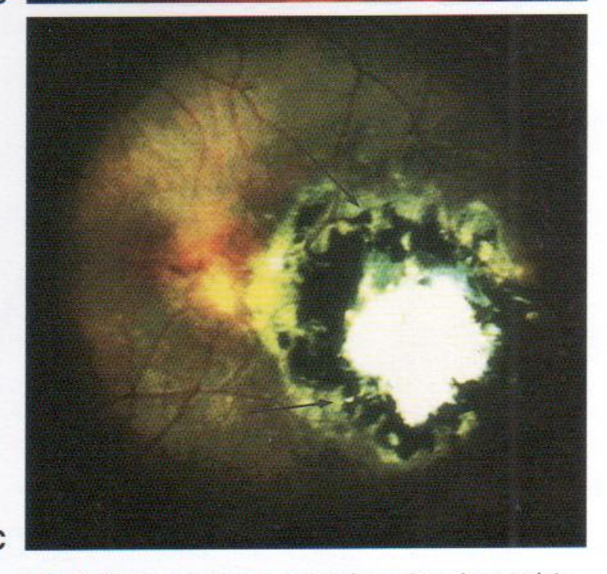


Figura 8-24. Coriorretinitis en una toxoplasmosis ocular congénita inducida por la infección con *Toxoplasma. A,* Lesión cicatrizal necrotizante de la mácula *(flecha). B,* Lesión satélite alrededor y adyacente a la lesión principal cicatrizal necrotizante *(flechas). C,* Lesión recrudecente adyacente a la lesión principal cicatrizal necrosante grande *(flechas).* (Tomado de Yokota K: *Congen Anom* 35:151, 1995.)

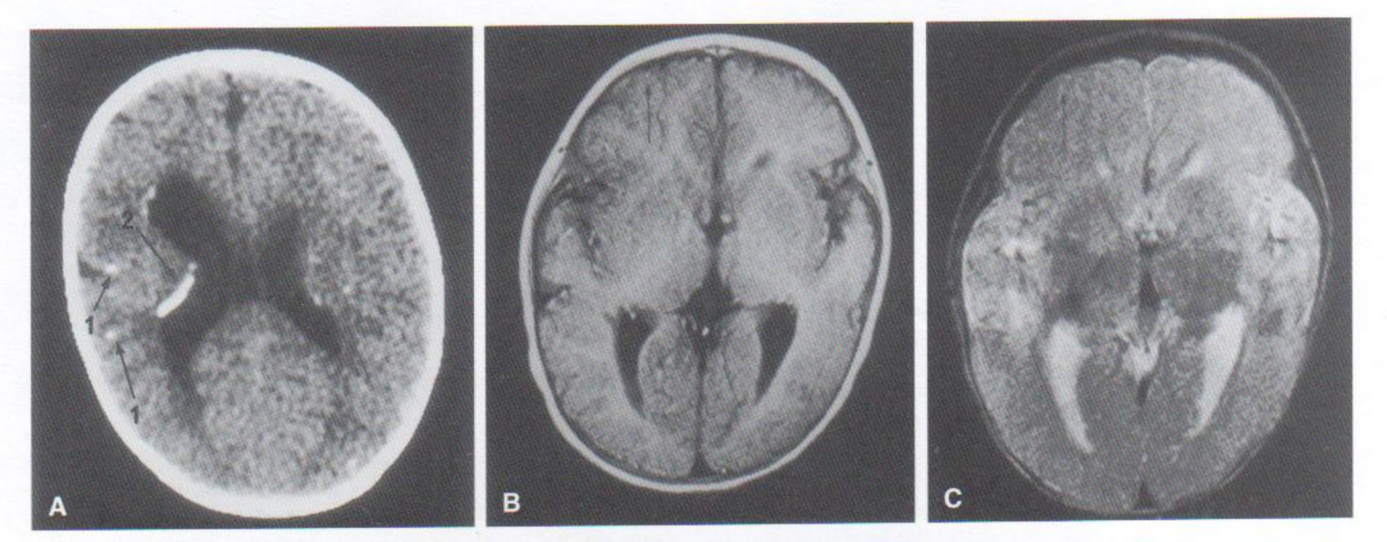


Figura 8 - 25. Anomalías congénitas inducidas en la infección por *Toxoplasma*. Las imágenes diagnósticas se obtuvieron a los dos años y nueve meses de edad. *A*, TC simple. Los ventrículos laterales están moderadamente dilatados. Son evidentes múltiples focos calcificados en el parénquima cerebral *(flechas 1)* y a lo largo de la pared ventricular *(flecha 2)*. *B*, RM, T_1, WI (400/22, 0,5 T). Las circunvoluciones corticales del lado izquierdo están ensanchadas y la corteza engrosada en el lóbulo frontal izquierdo *(flecha)* en comparación con las estructuras correspondientes a la derecha. *C*, RM, T_2, WI (2.500/120, 0,5 T). El lóbulo frontal izquierdo muestra hipointensidad anómala *(flecha)*. (Tomado de Yokota K: *Congen Anom* 35:151, 1995.)

el embarazo) producen casi siempre infección fetal grave y anomalías congénitas; no obstante, el tratamiento adecuado de la madre erradica el microorganismo, evitando de ese modo que atraviese la membrana placentaria e infecte el feto. Las *infecciones maternas secundarias* (adquiridas con anterioridad al embarazo) rara vez originan enfermedad y anomalías fetales. Si la madre no recibe tratamiento, en una cuarta parte de los casos se producen nacimientos de fetos muertos. Solamente el 20% de las madres no tratadas dará a luz a un lactante normal a término. Las manifestaciones precoces de la sífilis materna no tratada son sordera congénita, dentición y huesos anómalos, hidrocefalia y retraso mental. Las manifestaciones tardías de la sífilis congénita no tratada son lesiones destructivas del paladar y tabique nasal, anomalías dentales (incisivos centrales superiores en forma de clavija, muy separados y con hendidura central, denominados *dientes de Hutchinson*) y facies anómala (abultamiento frontal, nariz en silla de montar y maxilar poco desarrollado).

La radiación como teratógeno

La exposición a **elevados niveles de radiación ionizante** puede dañar a las células embrionarias, produciendo muerte celular, lesiones cromosómicas y retraso del desarrollo mental y crecimiento físico. La gravedad del daño embrionario está relacionado con la dosis absorbida, la velocidad de administración y la etapa de desarrollo embrionario o fetal en el que tiene lugar la exposición. Antes se administraban de forma inadvertida grandes dosis de radiación ionizante (de cientos a varios miles de rads) a embriones y fetos de embarazadas que padecían cáncer del cuello uterino. En todos los casos, los embriones presentaron malformaciones graves o murieron. Se han observado retraso del crecimiento, microcefalia, espina bífida quística (véase Capítulo 18), alteraciones pigmentarias en la retina, cataratas, paladar hendido, anomalías esqueléticas y viscerales y retraso mental en lactantes que sobrevivieron a dosis elevadas de radiación ionizante. En casi todos los casos existía afectación del SNC.

Las observaciones realizadas en supervivientes japonesas de la bomba atómica y en sus hijos sugieren que el período de mayor sensibilidad frente a daño cerebral por radiación que origina **retraso mental grave** es de 8 a 16 semanas después de la fecundación (10 a 18 semanas tras la FUR). A finales de la semana 16 ha finalizado la mayor parte de la proliferación neuronal, después de lo cual disminuye el riesgo de retraso mental. Se acepta generalmente que las dosis altas de radiación (por encima de 25.000 milirads) son perjudiciales para el SNC en desarrollo. La exposición accidental de mujeres embarazadas a la radiación es un motivo frecuente de ansiedad.

No existen pruebas concluyentes de la aparición de anomalías congénitas en humanos por dosis diagnósticas de radiación. La radiación dispersa en el estudio radiológico de una parte del cuerpo que no se encuentre en la proximidad del útero (como tórax, senos, dientes) produce una dosis de tan sólo unos pocos milirads que no es teratogénica para el embrión. Por ejemplo, una radiografía torácica de una embarazada durante el primer trimestre comporta una dosis corporal total en el embrión o feto de alrededor de 1 milirad. Cuando la exposición embrionaria es igual o inferior a 5 rads, los riesgos por radiación del embrión son mínimos; sin embargo, es prudente tener cautela en los estudios diagnósticos de la región pélvica de mujeres embarazadas (estudios radiológicos y pruebas diagnósticas médicas con radioisótopos), ya que originan una exposición embrionaria de 0,3 a 2 rads. El límite recomendado de exposición materna de todo el cuerpo a radiación procedente de todas las fuentes es de 500 milirads a lo largo de la gestación.

Campos electromagnéticos. No existen pruebas que indiquen un aumento del riesgo de CIR u otras anomalías del desarrollo en embriones humanos tras la exposición materna a campos electromagnéticos de baja frecuencia (mantas eléctricas, aparatos de vídeo, etc.).

Ondas ecográficas. La ecografía se utiliza mucho durante el embarazo para el diagnóstico embrionario/fetal y

cuidado prenatal. Una revisión de la seguridad de la ecografía obstétrica indica que no existen efectos dañinos confirmados en el feto derivados del uso del estudio ecográfico diagnóstico rutinario.

Los factores maternos como teratógenos

En ocasiones, las enfermedades maternas pueden comportar un riesgo mayor de anomalías en la descendencia. La *diabetes mellitus* mal controlada en la madre con hiperglucemia y cetosis persistentes, especialmente durante la embriogenia, se asocian a una incidencia entre dos y tres veces más elevada de anomalías congénitas. No hay un síndrome embriopático diabético específico, pero el hijo de una madre diabética es, por lo general, grande *(macrosomía)* con alhohadillas adiposas prominentes en la parte superior de la espalda y la mandíbula. Entre las anomalías comunes se encuentran la *holoprosencefalia* (falta de división del prosencéfalo en hemisferios), meroencefalia (ausencia parcial de cerebro), agenesia sacra, anomalías vertebrales, cardíacas congénitas y de las extremidades.

La FCU materna es un teratógeno metabólico. Cuando no reciben tratamiento, las mujeres homocigóticas para la deficiencia de fenilalanina hidroxilasa [**fenilcetonuria** (FCU)] y aquellas con hiperfenilalaninemia presentan un riesgo mayor de tener descendencia con microcefalia, anomalías cardíacas, retraso mental y CIR. Se pueden evitar las anomalías congénitas si la madre aquejada de FCU se somete a una dieta limitada en fenilalanina antes y durante el embarazo.

Los factores mecánicos como teratógenos

El líquido amniótico absorbe las presiones mecánicas, protegiendo así al embrión de la mayor parte de los traumatismos externos. *La luxación congénita de la cadera y el pie zambo* se pueden producir por fuerzas mecánicas, especialmente en un útero mal formado. Cualquier factor que restrinja la movilidad del feto y produzca una compresión prolongada en una postura anómala puede originar tales deformaciones. Una cantidad reducida de modo significativo de líquido amniótico *(oligohidramnios)* puede dar lugar a una deformación de origen mecánico de las extremidades (véase Capítulo 7), como hiperextensión de la rodilla. Las *bridas amnióticas* (anillos formados como resultado de la rotura del amnios durante el embarazo temprano) pueden causar amputaciones intrauterinas u otras anomalías derivadas de la constricción local durante el crecimiento fetal (véase Figura 7-24).

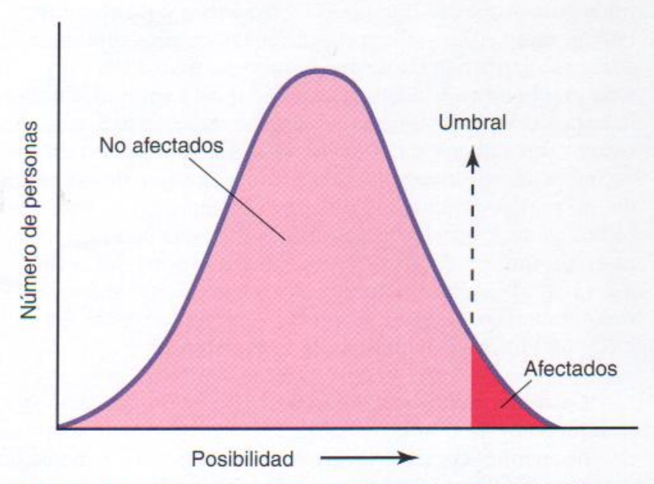


Figura 8 - 26. Modelo del umbral multifactorial. La posibilidad de un carácter sigue una distribución normal, con un umbral que separa a la población en clases no afectada y afectada. (Tomado de Thompson MW, McInnes RR, Willard HF: *Thompson & Thompson Genetics in Medicine,* 5.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1991.)

Anomalías provocadas por una herencia multifactorial

Muchas anomalías congénitas (como el labio leporino con o sin paladar hendido) tienen distribuciones familiares que concuerdan con una herencia multifactorial (HMF) (véase Figura 8-1). Este tipo de herencia se puede representar por medio de un modelo en el cual la «posibilidad» de un trastorno es una variable continua determinada por la combinación de factores genéticos y ambientales, con un umbral de desarrollo que separa a individuos con la anomalía de aquellos carentes de ella (Figura 8-26). Con frecuencia, *los rasgos multifactoriales son anomalías importantes únicas,* como el labio leporino, paladar hendido aislado, defectos del tubo neural (como meroencefalia y espina bífida quística), estenosis pilórica y luxación congénita de la cadera. Algunas de estas anomalías también aparecen como parte del fenotipo de síndromes determinados por herencia de un único gen, anomalías cromosómicas o un teratógeno ambiental. Los *riesgos de recidiva* utilizados en el asesoramiento genético de familias con anomalías congénitas determinadas por HMF son *riesgos empíricos* basados en la frecuencia de la anomalía en la población general y en distintas categorías de parientes. En una familia concreta, tales estimaciones pueden ser poco precisas, ya que se trata habitualmente de promedios de la población más que de probabilidades exactas para cada familia.

Resumen de las anomalías congénitas

Una anomalía congénita es una anomalía estructural de cualquier tipo que está presente al nacimiento. Puede ser macroscópica o microscópica y estar localizada en la superficie o en el interior del cuerpo. Existen cuatro tipos importantes desde el punto de vista clínico de anomalía: malformación, alteración, deformación y displasia. Los factores genéticos o ambientales que originan alteraciones durante el desarrollo prenatal pueden inducir anomalías congénitas. Sin embargo, las anomalías congénitas más comunes muestran los patrones familiares que cabría esperar en la *herencia multifactorial* con un umbral y están determinadas por la combinación de factores genéticos y ambientales.

Alrededor del 3% de todos los niños nacidos vivos presenta una anomalía importante obvia. Después del nacimiento se detectan anomalías adicionales; por consiguiente, su incidencia es de aproximadamente un 6% en niños de dos años y del 8% en los de cinco años. Otras anomalías (alrededor del 2%) se detectan en etapas posteriores (como durante una intervención quirúrgica o una autopsia). Las anomalías congénitas pueden ser únicas o múltiples, y tener una importancia clínica menor o mayor. *Existen defectos únicos menores en alrededor del 14% de los recién nacidos.* Estas anomalías carecen de consecuencias médicas importantes; sin embargo, avisan al médico de la posible presencia de una anomalía mayor asociada. El 90% de los lactantes con

anomalías menores múltiples tiene una o más anomalías mayores asociadas. Un 0,7% del 3% de niños con una anomalía congénita mayor presenta asimismo anomalías mayores múltiples.

Las anomalías mayores son más comunes en embriones tempranos (hasta un 15%) que en recién nacidos (hasta un 3%). La mayoría de los embriones con malformaciones graves sufren generalmente abortos espontáneos durante las primeras seis a ocho semanas. Algunas anomalías congénitas son producidas por *factores genéticos* (anomalías cromosómicas y genes mutados). Un número reducido de anomalías congénitas se debe a *factores ambientales* (agentes infecciosos, compuestos químicos ambientales y fármacos); sin embargo, las anomalías más frecuentes son consecuencia de una compleja *interacción entre ambos tipos de factores.* La causa de la mayor parte de las anomalías congénitas es desconocida.

Durante las dos primeras semanas del desarrollo, los agentes teratogénicos suelen matar al embrión o feto o carecer de efecto, pero no suelen originar anomalías congénitas. *Durante el período organogenético, los agentes teratogénicos alteran el desarrollo y pueden dar lugar a anomalías congénitas mayores.* A lo largo del período fetal, los teratógenos pueden producir anomalías morfológicas y funcionales, especialmente del cerebro y los ojos. El *retraso mental* puede ser consecuencia de dosis elevadas de radiación y de exposición a agentes infecciosos.



Caso 8-1

Un médico estaba preocupado acerca de los medicamentos que una mujer le comentó que estaba tomando cuando acudió a consulta por primera vez durante su embarazo.

- ¿Qué porcentaje de anomalías congénitas es causado por fármacos, sustancias químicas ambientales y agentes infecciosos?
- ¿Por qué puede resultar difícil para los médicos atribuir anomalías congénitas específicas a fármacos concretos?
- ¿Qué debería saber una mujer embarazada acerca de la utilización de fármacos durante el embarazo?

Caso 8-2

Durante un examen ginecológico, una mujer de 38 años de edad se enteró de que estaba embarazada. El médico estaba preocupado por su edad, ya que se trataba de su primer embarazo.

- Las mujeres mayores de 35 años de edad ¿presentan un riesgo más alto de tener hijos con anomalías?
- Si una mujer de 38 años queda embarazada, ¿qué pruebas diagnósticas o prenatales se pueden llevar a cabo?
- ¿Qué anomalía genética se podría detectar?
- ¿Puede tener un niño normal una mujer de 44 años de edad?

Caso 8-3

Una mujer embarazada preguntó a su médico: «¿se considera que algún fármaco es seguro durante las etapas iniciales del embarazo?».

- ¿Puede indicar algún fármaco recetado frecuentemente que sea de uso seguro?
- ¿Qué medicamentos de uso común se deben evitar?

Caso 8-4

Una niña de 10 años de edad contrajo rubéola y su madre estaba preocupada por la posibilidad de que su hija pudiera desarrollar cataratas y defectos cardíacos.

- ¿Qué le comentará posiblemente el médico a la madre?

Caso 8-5

Un amigo comentó a una embarazada dueña de dos gatos que «pasan la noche fuera» con frecuencia que debía evitarlos durante el embarazo. También le comentó que evitara las moscas y las cucarachas.

- Cuando consultó a su médico, ¿qué le habría dicho éste probablemente?

Caso 8-6

El embarazo de una mujer de 28 años se ve complicado por una diabetes mellitus.

- ¿Representa este trastorno algún riesgo para el feto?
- Si es así, ¿cuáles son los posibles riesgos?

El análisis de esos problemas aparece al final del libro.

Bibliografía y lecturas recomendadas

Arnell H, Gustafsson J, Ivarsson SA, Anneren G: Growth and pubertal development in Down syndrome. *Acta Paediatr 85*:1102, 1996.

Autti-Rämö I: Fetal alcohol syndrome — a multifaceted condition. *Developmental Medicine & Child Neurology 44*:141, 2002.

Barr HM, Streissguth AP: Caffeine use during pregnancy and child outcome: a 7-year prospective study. *Neurotoxicol Teratol 13*:441, 1991.

Belloni E, Muenke M, Roessler E, et al: Indentification of *Sonic hedgehog* as a candidate gene responsible for holoprosencephaly. *Nature Genet 14*:353, 1996.

Bentur Y, Horlatsch N, Koren G: Exposure to ionizing radiation during pregnancy: perception of teratogenic risk and outcome. *Teratology 43*:109, 1991.

Blancato JK, Eglinton G, George J, et al: Prenatal diagnosis of partial trisomy through *in situ* DNA probes. *J Reprod Med 40*:537, 1995.

Bracken MB, Belanger K, Hellenbrand K, et al: Exposure to electromagnetic fields during pregnancy with emphasis on electrically heated beds: association with birth weight and intrauterine growth retardation. *Epidemiology 6*:263, 1995.

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 2000.

Chaudhuri JD: Prenatal alcohol exposure: a review. *Frontiers in Fetal Health 5*:107, 2001.

Chodirker BN, Chudley AE, Reed MH, Persaud TVN: Possible prenatal hydantoin effect in a child born to a nonepileptic mother. *Am J Med Genet 27*:373, 1987.

Chudley AE, Hagerman RJ: The fragile X syndrome. *J Pediatr 110*:821, 1987.

Clausson B, Granath F, Ekbom A, et al: Effect of caffeine exposure during pregnancy on birth and gestational age. *Am J Epidemiol 155*:429, 2002.

Cohen MM Jr: *The Child with Multiple Birth Defects*, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 1997.

Day N, Sambamoorthi V, Taylor P, et al: Prenatal marijuana use and neonatal outcome. *Neurotoxicol Teratol 13*:329, 1991.

Delaney-Black V, Covington C, Ostrea Jr E, et al: Prenatal cocaine and neonatal outcome: evaluation of dose-response relationship. *Pediatrics 98*:735, 1996.

Embree JE, Braddick M, Datta P, et al: Lack of correlation of maternal human immunodeficiency virus infection with neonatal malformations. *Pediatr Infect Dis J 8*:700, 1989.

Fraser FC: Liability thresholds, malformations, and syndromes. *Am J Med Genet 66*:75, 1996.

Gilbert GL: Infections in pregnancy women. *MJA 176*:229, 2002.

Gregg NM: Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans Ophthalmol Soc Aust 3*:35, 1941.

Gross C: Viral infections of the fetus and newborn. *In* Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996.

Hall JG: Chromosomal clinical abnormalities. *In* Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996.

Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, et al: The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *New Engl J Med 344*:1132, 2001.

Jaakkola JJK, Jaakkola N, Zahlsen K: Fetal growth and length of gestation in relation to prenatal exposure to environmental tobacco smoke assessed by hair nicotine concentration. *Environ Health Perspect 109*:557, 2001.

Johnstone FD: HIV and pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol 103*:1184, 1996.

Jones KL: Dysmorphology: *In* Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996.

Jones KL: *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997.

Kendrick JS, Merritt RK: Women and smoking: an update for the 1990s. *Am J Obstet Gynecol 175*:528, 1996.

Kirkilionis AJ, Chudley AE, Gregory CA, et al: Molecular and clinical overlap of Angelman and Prader-Willi syndrome phenotypes. *Am J Med Genet 40*:454, 1991.

Kliegman RM: Teratogens. *In* Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996.

Lammer EJ, Chen ET, Hoar RM, et al: Retinoic acid embryopathy. *New Engl J Med 313*:837, 1985.

Lenz W: Kindliche Missbildungen nach Medikament während der Gravidität? *Dtsch Med Wochenschr 86*:2555, 1961.

Levy HL, Guldberg P, Guttler F, et al: Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: report from the maternal PKU collaborative study. *Pediatr Res 49*:636, 2001.

Medicodes' Hospital and Payer: International Classification of Diseases, 9th Revision. *Clinical Modification*, 4th ed., vols 1 - 3, Salt Lake City, Medicode, Inc., 1995.

Muragaki Y, Mundlos S, Upton J, Olsen BR: Altered growth and branching patterns in synpolydactyly caused by mutations in HOXD 13. *Science 272*:548, 1996.

Nathan L, Bohman VR, Sanchez PJ, et al: *In utero* infection with *Treponema pallidum* in early pregnancy. *Prenat Diagn 17*:119, 1997.

Newnham JP, Evans SF, Michael CA, et al: Effects of frequent ultrasound during pregnancy: a randomised controlled trial. *Lancet 342*:887, 1993.

Nurminen T, Rantala K, Kurppa K, Holmberg PC: Agricultural work during pregnancy and selected structural malformations in Finland. *Epidemiology 6*:23, 1995.

Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF: *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. Philadelphia, WB Saunders, 2001.

Persaud TVN: *Environmental Causes of Human Birth Defects*. Springfield, Charles C Thomas, 1990.

Reece EA, Eriksson UJ: The pathogenesis of diabetes-associated congenital malformations. *Obstet Gynecol Clin North AM 23*:29, 1996.

Remington JS, Klein JO (eds): *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995.

Robert E: Teratogen update: electromagnetic fields. *Teratology 54*:305, 1996.

Roessler E, Belloni E, Gaudenz K, et al: Mutations in the human *Sonic hedgehog* gene cause holoprosencephaly. *Nature Genet 14*:357, 1996.

Rosenberg AA, Galan HL: Fetal drug therapy. *Pediatr Clin North Am 44*:113, 1997.

Sanders RC (ed): *Structural Fetal Abnormalities. The Total Picture*. St. Louis, Mosby, 1996.

Seto A, Einarson T, Koren G: Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. *Am J Perinatal 14*:119, 1997.

Shepard TH, Fantel AG, Fitzsimmons J: Congenital defect rates among spontaneous abortuses. Twenty years of monitoring. *Teratology 39*:325, 1989.

Shepard TH. *Catalog of Teratogenic Agents*, 10th ed. Baltimore, The Johns Hopkins University Press, 2001.

Shepard TH, Brent RL, Friedman JM, et al: Update on new developments in the study of human teratogens. *Teratology 65*:153, 2002.

Shiota K, Uwabe C, Nishimura H: High prevalence of defective human embryos at the early postimplantation period. *Teratology 35*:309, 1987.

Spranger J, Benirschke K, Hall JG, et al: Errors of morphogenesis, concepts and terms. *J Pediatr 100*:160, 1982.

Tyrala EE: The infant of the diabetic mother. *Obstet Gynecol Clin North Am 23*:221, 1996.

Villavicencio EH, Walterhouse DO, Iannaccone PM: The Sonic hedgehog-patched-glia pathway in human development and disease. *Am J Hum Genet 67*:1047, 2000.

Wasserman CR, Shaw GM, O'Malley CD, et al: Parental cigarette smoking and risk of congenital anomalies of the heart, neural tube, or limb. *Teratology 53*:261, 1996.

Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR, et al: Fertility in men exposed prenatally to diethylstilbestrol. *N Engl J Med 332*:1441, 1995.

Yokota K: Congenital anomalies induced by *Toxoplasma* infection. *Congen Anom 35*:151, 1995.

9

Cavidades corporales, mesenterios y diafragma

El desarrollo inicial del **celoma intraembrionario,** primordio de las cavidades corporales embrionarias, se describe en el Capítulo 4. A comienzos de la cuarta semana, el celoma intraembrionario tiene aspecto de cavidad en forma de herradura (Figura 9-1*A*). La curva o doblez de esta cavidad en el extremo craneal del embrión representa la futura *cavidad pericárdica* y sus extremos (extensiones laterales) indican las futuras *cavidades pleural y peritoneal*. La parte distal de cada extremo del celoma intraembrionario se continúa con el **celoma extraembrionario** en los márgenes laterales del disco embrionario (véase Figura 9-1*B*). Esta comunicación es importante ya que casi todo el intestino medio se hernia normalmente a través de ella hacia el cordón umbilical, donde se desarrolla para dar lugar a la mayor parte del intestino delgado y parte del grueso (véase Capítulo 12). El celoma aporta espacio para el desarrollo y movimiento de los órganos. Durante el plegamiento embrionario en el plano horizontal, los extremos del celoma intraembrionario se unen entre sí en la cara ventral del embrión (Figura 9-2). El mesenterio ventral degenera en la región de la futura cavidad peritoneal (véase Figura 9-2*F*), originando una cavidad peritoneal embrionaria grande que se extiende desde el corazón hasta la región pélvica.

La cavidad corporal embrionaria

El celoma intraembrionario se convierte en la cavidad corporal embrionaria, que da lugar a tres cavidades corporales o celómicas bien definidas durante la cuarta semana (Figuras 9-2 y 9-3):

- una *cavidad pericárdica*
- dos *canales pericardioperitoneales*
- una *cavidad peritoneal*

Estas cavidades corporales tienen una pared parietal revestida de mesotelio (futura capa parietal del peritoneo) derivado del mesodermo somático y una pared visceral cubierta de mesotelio (futura capa visceral del peritoneo) procedente del mesodermo esplácnico (véase Figura 9-3*E*).

La cavidad peritoneal está conectada con el celoma extraembrionario en el ombligo (Figura 9-4*C* y *D*). La **cavidad peritoneal** pierde su conexión con el celoma intraembrionario a lo largo de la décima semana a medida que los intestinos regresan al abdomen desde el cordón umbilical (véase Capítulo 12). Durante la formación del pliegue de la cabeza, el corazón y la **cavidad pericárdica** se mueven en sentido ventrocaudal, anterior al intestino anterior (véase Figura 9-2*B*). Como consecuencia de ello, la cavidad pericárdica se abre a los **canales pericardioperitoneales,** que ocupan una posición dorsal con respecto al intestino anterior (véase Figura 9-4*B* y *D*). Después del plegamiento embrionario, la parte caudal del intestino anterior, el intestino medio y el intestino posterior se encuentran suspendidas en la cavidad peritoneal desde la pared abdominal posterior por el **mesenterio dorsal** (véanse Figuras 9-2*F* y 9-3*C* a *E*).

Mesenterios

Un mesenterio es una bicapa de peritoneo que comienza como una extensión del peritoneo visceral que recubre un órgano. *El mesenterio conecta el órgano con la pared corporal y conduce vasos y nervios hacia él.* Momentáneamente, los mesenterios dorsal y ventral dividen la cavidad peritoneal en dos mitades, derecha e izquierda (véase Figura 9-3*C*), pero el mesenterio ventral desaparece enseguida (véase Figura 9-3*E*), con excepción de los lugares en los que está unido a la porción caudal del intestino anterior (primordio del estómago y de la porción proximal del duodeno). A continuación, la cavidad peritoneal se convierte en un espacio continuo (véase Figura 9-4*D*). *Las arterias que irrigan el intestino primitivo, tronco celíaco* (intestino anterior), *arteria mesentérica superior* (intestino medio) y *arteria mesentérica inferior* (intestino posterior), pasan a través de las capas del mesenterio dorsal (véase Figura 9-3*C*).

División de la cavidad corporal embrionaria

Cada canal pericardioperitoneal se encuentra en posición lateral respecto al intestino anterior (futuro esófago) y dorsal respecto al **septum transversum,** una gruesa placa de

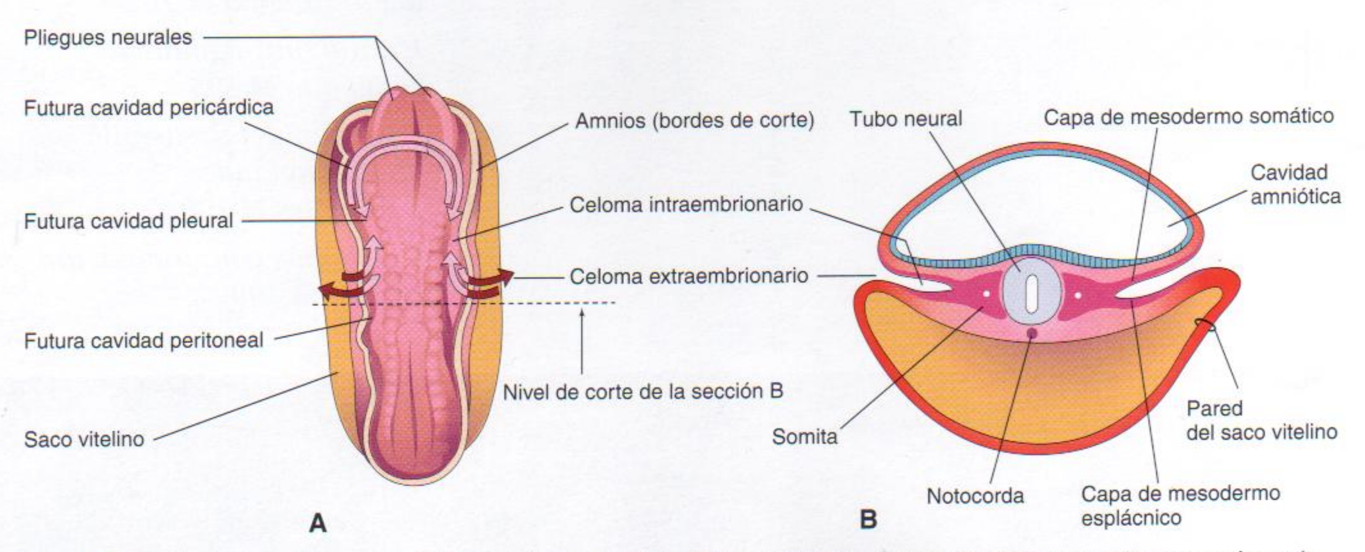


Figura 9 - 1. *A,* Dibujo de una imagen dorsal de un embrión de 22 días de edad que muestra el contorno del celoma intraembrionario en forma de herradura. Se ha retirado el amnios y se muestra el celoma como si el embrión fuese transparente. Se indica por medio de flechas la continuidad del celoma intraembrionario, así como la comunicación de sus extremos derecho e izquierdo con el celoma extraembrionario. *B,* Corte transversal a través del embrión en el nivel que aparece en *A.*

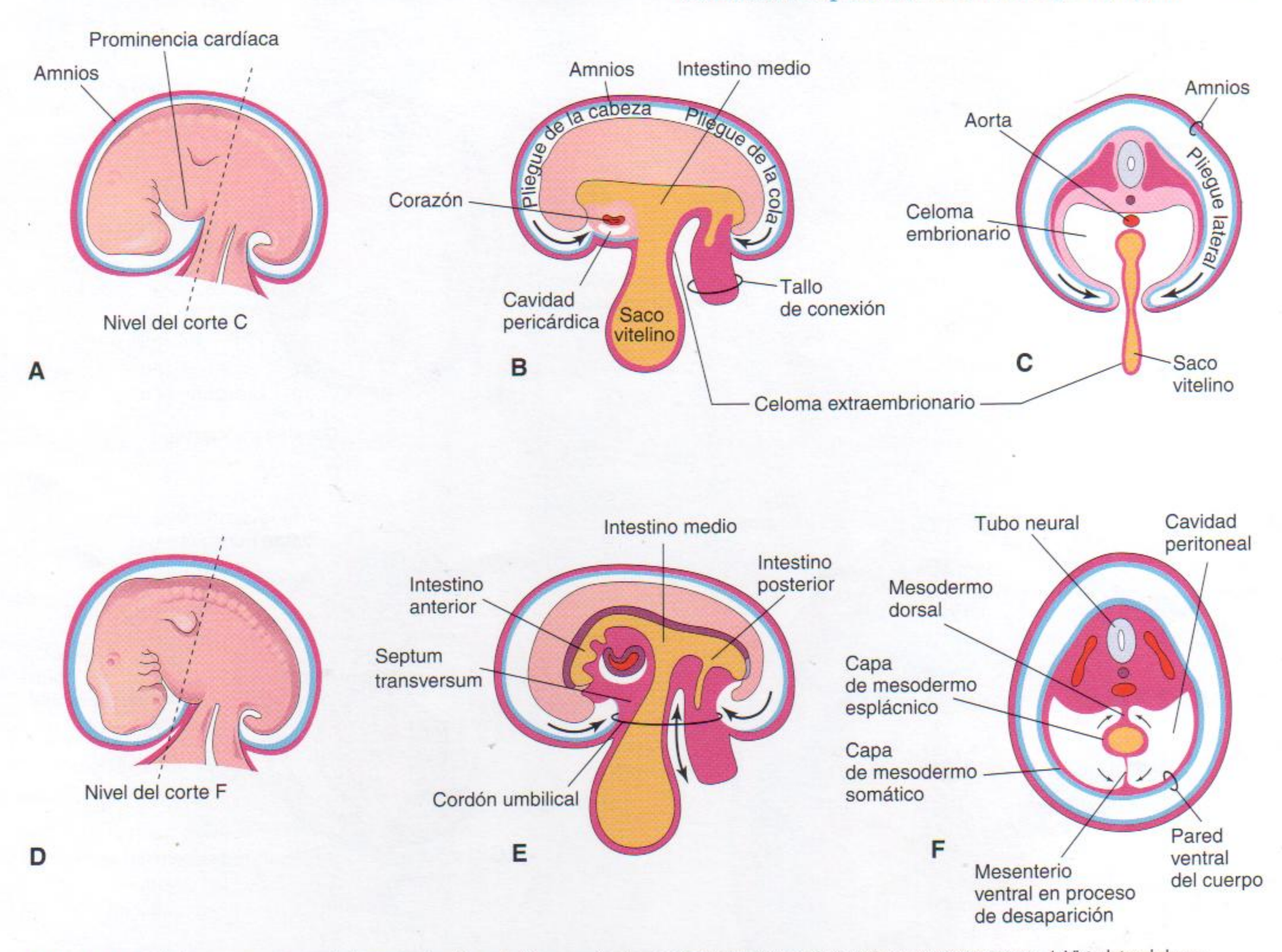


Figura 9 - 2. Dibujos que muestran el plegamiento del embrión y sus efectos en el celoma intraembrionario y otras estructuras. *A,* Vista lateral de un embrión (unos 26 días). *B,* Esquema de un corte sagital de este embrión que ilustra los pliegues de cabeza y cola. *C,* Corte transversal, en el nivel que se muestra en *A,* que indica cómo la fusión de los pliegues laterales otorga al embrión una forma cilíndrica. *D,* Vista lateral de un embrión (aproximadamente 28 días). *E,* Esquema de un corte sagital de este embrión que muestra la reducción de la comunicación entre los celomas intraembrionario y extraembrionario *(flecha de doble punta). F,* Corte transversal como se indica en *D,* que ilustra la formación de la pared ventral del cuerpo y la desaparición del mesenterio ventral. Las flechas indican la unión doble de las capas somática y esplácnica del mesodermo. El mesodermo somático se transformará en el peritoneo parietal que reviste la pared abdominal y el mesodermo esplácnico se convertirá en el peritoneo visceral que recubre los órganos (como el estómago).

tejido mesodérmico que ocupa el espacio entre la cavidad torácica y el tallo vitelino (véase Figura 9-4*A* y *B*). El septum transversum constituye el primordio del **tendón central del diafragma.** En cada canal pericardioperitoneal se forman particiones que separan la cavidad pericárdica de las cavidades pleurales y éstas de la cavidad peritoneal. Como consecuencia del crecimiento de las **yemas bronquiales** (primordios de los bronquios y los pulmones) hacia los canales pericardioperitoneales (Figura 9-5*A*) se produce un par de rebordes membranosos en la pared lateral de cada canal:

- Los rebordes craneales, *pliegues pleuropericárdicos,* se sitúan por encima de los pulmones en desarrollo.
- Los rebordes caudales, *pliegues pleuroperitoneales,* se localizan en posición inferior respecto a los pulmones.

Membranas pleuropericárdicas

A medida que los pliegues pleuropericárdicos aumentan de tamaño, forman particiones que separan la cavidad pericárdica de las cavidades pleurales. Estas particiones, **membranas pleuropericárdicas,** contienen las **venas cardinales comunes** (véanse Figuras 9-4*C* y 9-5*A*). Estas venas grandes drenan el sistema venoso primordial hacia el *seno venoso* del corazón primitivo (véase Capítulo 14). Inicialmente, las **yemas bronquiales** son pequeñas con relación al corazón y la cavidad pericárdica (véase Figura 9-5*A*), pero crecen a continuación lateralmente a partir del extremo caudal de la tráquea hacia los canales pericardioperitoneales (futuros canales pleurales). A medida que las **cavidades pleurales** primitivas se expanden ventralmente alrededor del corazón, se extienden hacia la pared corporal, dividiendo el mesénquima en:

- una capa externa que se convierte en la pared torácica
- una capa interna (membrana pleuropericárdica) que contituye el **pericardio fibroso,** la capa externa del saco pericárdico que engloba al corazón (véase Figura 9-5*C* y *D*).

Las **membranas pleuropericárdicas** se proyectan hacia los extremos craneales de los *canales pericardioperitonea-*

Notocorda
Aorta dorsal
Tubo neural
Canal pericardioperitoneal
Parte esofágica del tubo traqueoesofágico
Parte traqueal del tubo traqueoesofágico
Mesocardio dorsal
Corazón
B
Cavidad pericárdica

Plano del corte B
Arteria del intestino anterior (futuro tronco celíaco)
Estómago
Mesodermo ventral
Hígado
Cavidad peritoneal
C
Pared abdominal ventral
Septum transversum
Prosencéfalo
Corazón
Plano del corte C
Hígado
Mesenterio dorsal
Arteria del intestino medio (mesentérica superior)
Alantoides
Plano del corte D
A
Riñón metanéfrico (riñón permanente)
Plano del corte E
Cavidad peritoneal
Mesenterio dorsal
Intestino medio
D
Saco vitelino

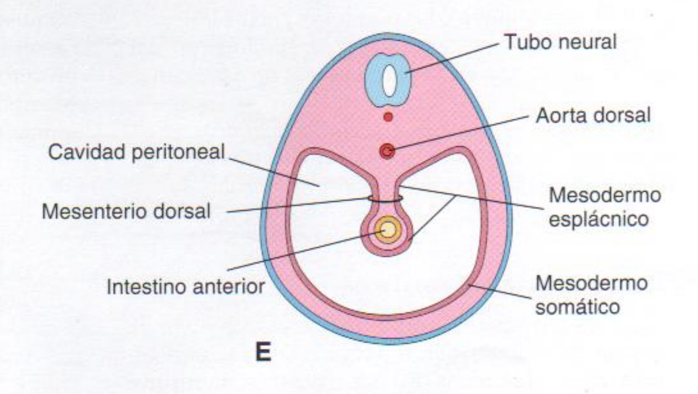


Figura 9 - 3. Diagramas que ilustran los mesenterios y cavidades corporales al comienzo de la quinta semana. *A,* Corte sagital esquemático. Obsérvese que el mesenterio dorsal sirve como vía para las arterias que irrigan el intestino en desarrollo. Entre las capas de este mesenterio también pasan nervios y vasos linfáticos. *B* a *E,* Cortes transversales a través del embrión en los niveles indicados en *A.* Desaparece el mesenterio ventral, salvo en la región del esófago terminal, estómago y primera parte del duodeno. Obsérvese que las partes derecha e izquierda de la cavidad peritoneal, separadas en *C,* se continúan en *E.*

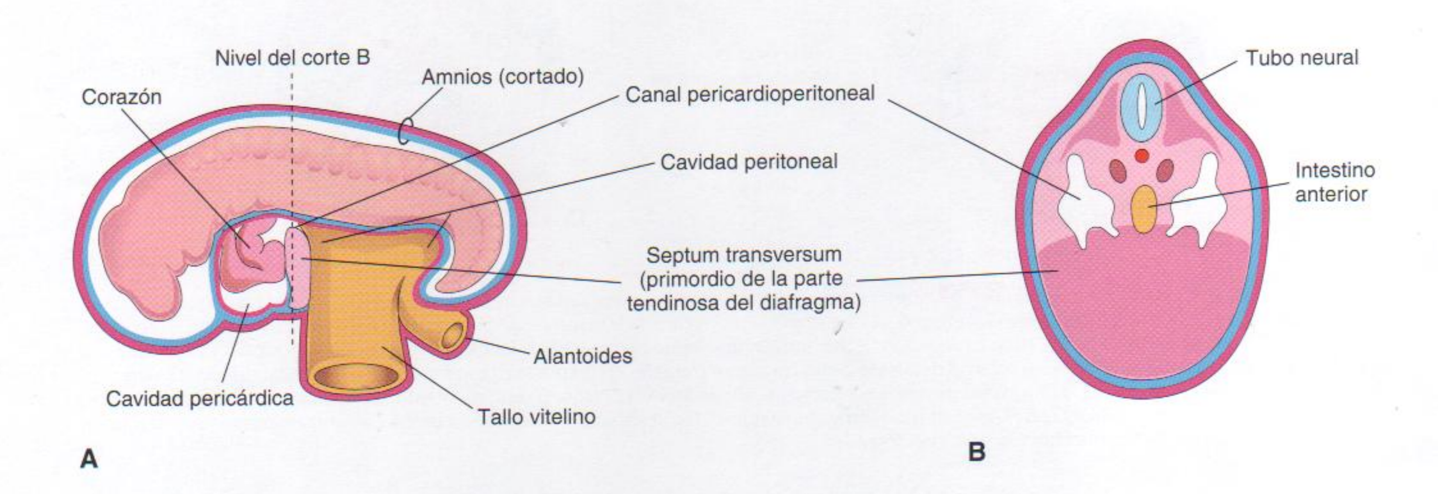
les (véase Figura 9-5*B*). Con el posterior crecimiento de las venas cardinales comunes, descenso del corazón y expansión de las cavidades pleurales, las membranas pleuropericárdicas se convierten en pliegues tipo mesenterio que se extienden desde la pared torácica lateral. Hacia la séptima semana, estas membranas se fusionan con el mesénquima en posición ventral respecto al esófago, formando el *primordio del mediastino* y separando la cavidad pericárdica de las cavidades pleurales (véase Figura 9-5*C*). El **mediastino primitivo** está formado por una masa de mesénquima (tejido conjuntivo embrionario) que se extiende desde el esternón hasta la columna vertebral y separa a los pulmones en desarrollo (véase Figura 9-5*D*). La comunicación pleuropericárdica derecha se cierra ligeramente antes que la izquierda, probablemente porque la vena cardinal común derecha es mayor que la izquierda y produce una membrana pleuropericárdica de mayor tamaño.

Anomalías congénitas pericárdicas

La formación o fusión defectuosa de las membranas pleuropericárdicas que separan las cavidades pericárdica y pleural es poco frecuente. Esta anomalía produce una anomalía congénita del pericardio, habitualmente del lado izquierdo, y la cavidad pericárdica se comunica con la cavidad pleural. En algunos casos muy raros, una porción de la aurícula izquierda del corazón se hernia hacia la cavidad pleural con cada latido cardíaco.

Membranas pleuroperitoneales

A medida que los *pliegues pleuroperitoneales* aumentan de tamaño, se proyectan hacia los canales pericardioperitoneales. De forma gradual, los pliegues se hacen membranosos, formando las **membranas pleuroperitoneales** (Fi-



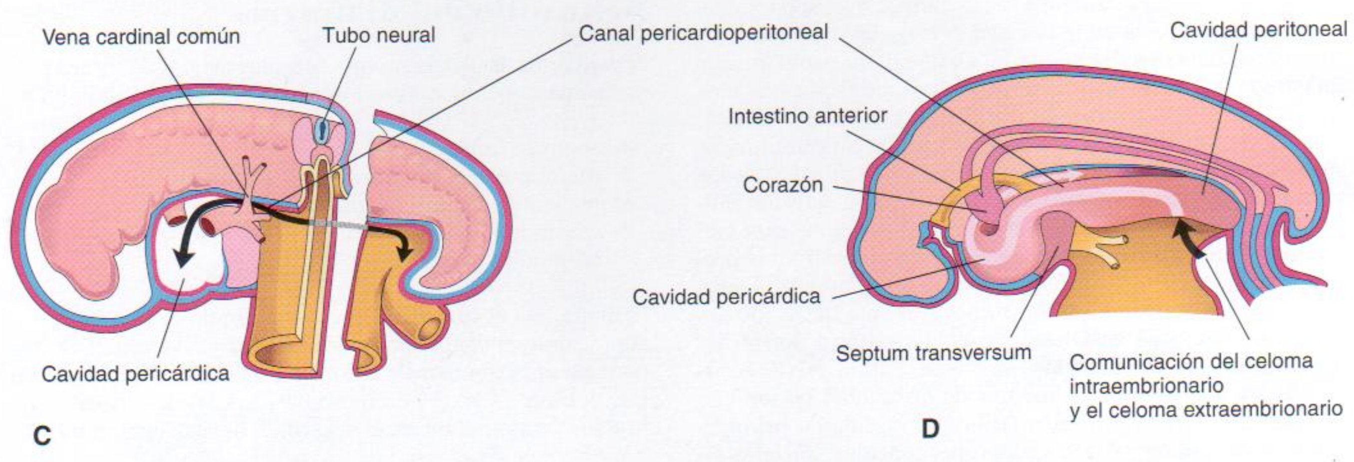
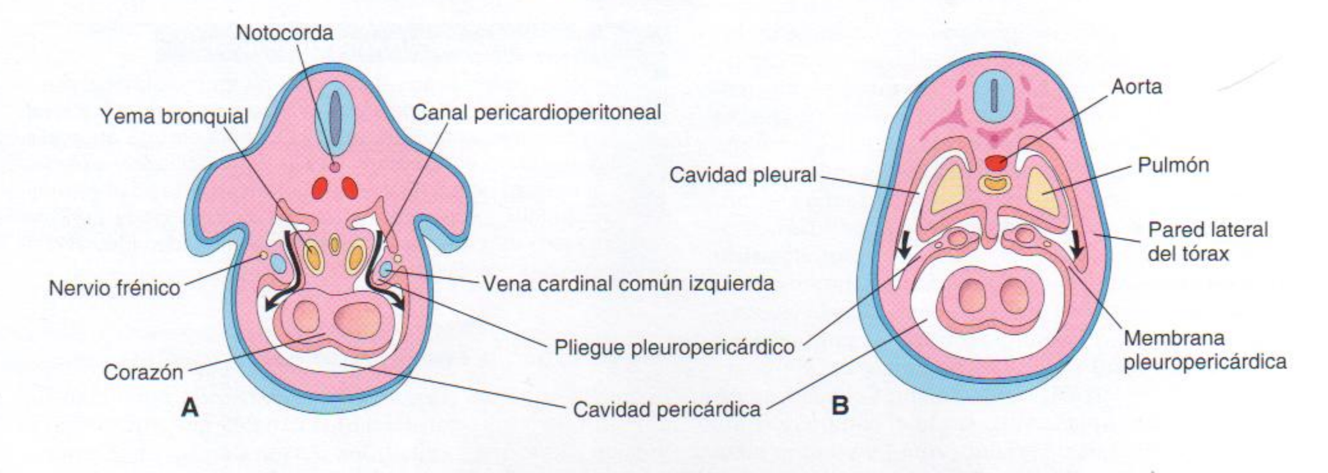


Figura 9-4. Dibujo esquemático de un embrión de cinco semanas (unos 24 días). *A,* Se ha retirado la pared lateral de la cavidad pericárdica para mostrar el corazón primitivo. *B,* Corte transversal del embrión que ilustra la relación de los canales pericardioperitoneales con el septum transversum (primordio del tendón central del diafragma) y el intestino anterior. *C,* Vista lateral del embrión al retirar el corazón. El embrión se cortó también transversalmente para revelar la continuidad de los celomas intraembrionario y extraembrionario. *D,* Esquema que muestra los canales pericardioperitoneales que surgen de la pared dorsal de la cavidad pericárdica y pasan a cada lado del intestino anterior para unirse con la cavidad peritoneal. La flecha muestra la comunicación del celoma extraembrionario y el celoma intraembrionario, así como la continuidad del celoma intraembrionario en esta etapa.



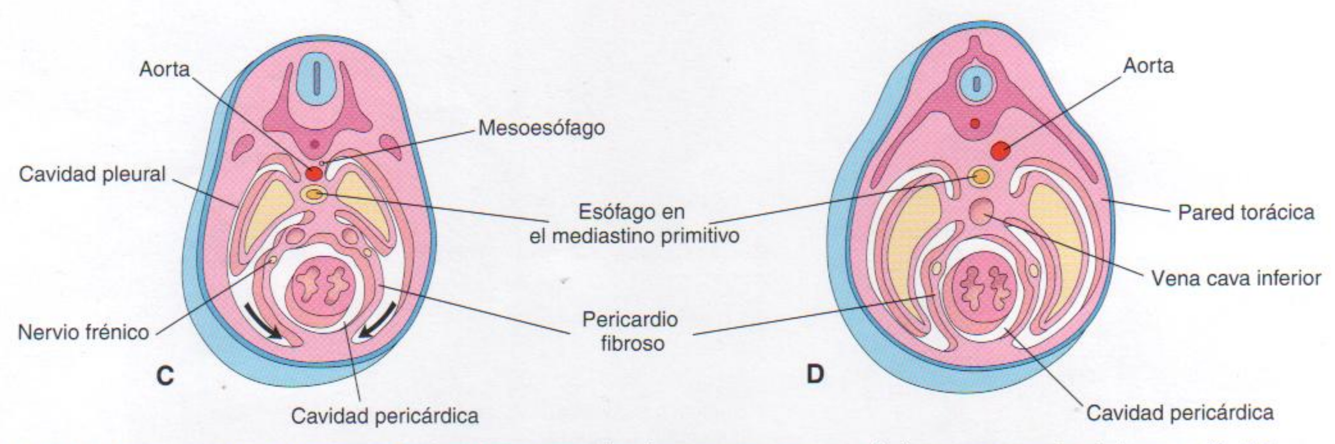


Figura 9 - 5. Esquemas de cortes transversales de embriones craneales al septum transversum que indican etapas sucesivas de la separación de las cavidades pleurales de la cavidad pericárdica. Asimismo, se muestran el crecimiento y el desarrollo de pulmones, la expansión de cavidades pleurales y la formación del pericardio fibroso. *A,* Cinco semanas. Las flechas indican las comunicaciones entre los canales pericardioperitoneales y la cavidad pericárdica. *B,* Seis semanas. Las flechas señalan el desarrollo de las cavidades pleurales conforme se expanden hacia la pared del cuerpo. *C,* Siete semanas; se ilustra la expansión de las cavidades pleurales ventralmente alrededor del corazón. En este momento, las membranas pleuropericárdicas se fusionan entre sí en el plano medio y con el mesodermo ventral al esófago. *D,* Ocho semanas; se ilustra expansión continua de pulmones y cavidades pleurales y formación de pericardio fibroso y pared del tórax.

guras 9-6 y 9-7). Finalmente, estas membranas separan las cavidades pleurales de la cavidad peritoneal. Las membranas pleuroperitoneales se producen al expandirse e invadir la pared corporal los pulmones en desarrollo y las cavidades pleurales. Se encuentran unidas dorsolateralmente a la pared abdominal y sus bordes libres en forma de semiluna se proyectan inicialmente hacia los extremos caudales de los **canales pericardioperitoneales.** A medida que los pulmones aumentan cranealmente y el hígado se expande caudalmente, los canales se hacen relativamente más prominentes. Durante la sexta semana, las membranas pleuroperitoneales se extienden ventromedialmente hasta que sus extremos libres se fusionan con el mesenterio dorsal del esófago y septum transversum (véase Figura 9-7*C*), separando así las cavidades pleurales de la cavidad peritoneal. La migración de mioblastos (células musculares primigenias) hacia las membranas pleuroperitoneales colabora en el *cierre de las comunicaciones pleuroperitoneales* (véase Figura 9-7*E*). La comunicación pleuroperitoneal en el lado derecho se cierra ligeramente antes de la izquierda. El motivo de este fenómeno es desconocido, pero podría estar relacionado con el tamaño relativamente grande del lóbulo hepático derecho en esta etapa del desarrollo.

Desarrollo del diafragma

El diafragma es una estructura compuesta que se forma a partir de cuatro componentes embrionarios (véase Figura 9-7):

- septum transversum
- membranas pleuroperitoneales
- mesenterio dorsal del esófago
- crecimiento muscular hacia el interior de las paredes corporales laterales

El diafragma es una división musculotendinosa en forma de cúpula que separa las cavidades torácica y abdominal. Se dispone de un número cada vez mayor de indicios que sugieren que el brazo largo del cromosoma 15 (15q) desempeña una función fundamental en el desarrollo de esta estructura.

Septum transversum

Este septum transversum, compuesto por tejido mesodérmico, representa el primordio del **tendón central del diafragma** (véase Figura 9-7*D* y *E*). El septum transversum crece dorsalmente a partir de la pared corporal ventrolate-

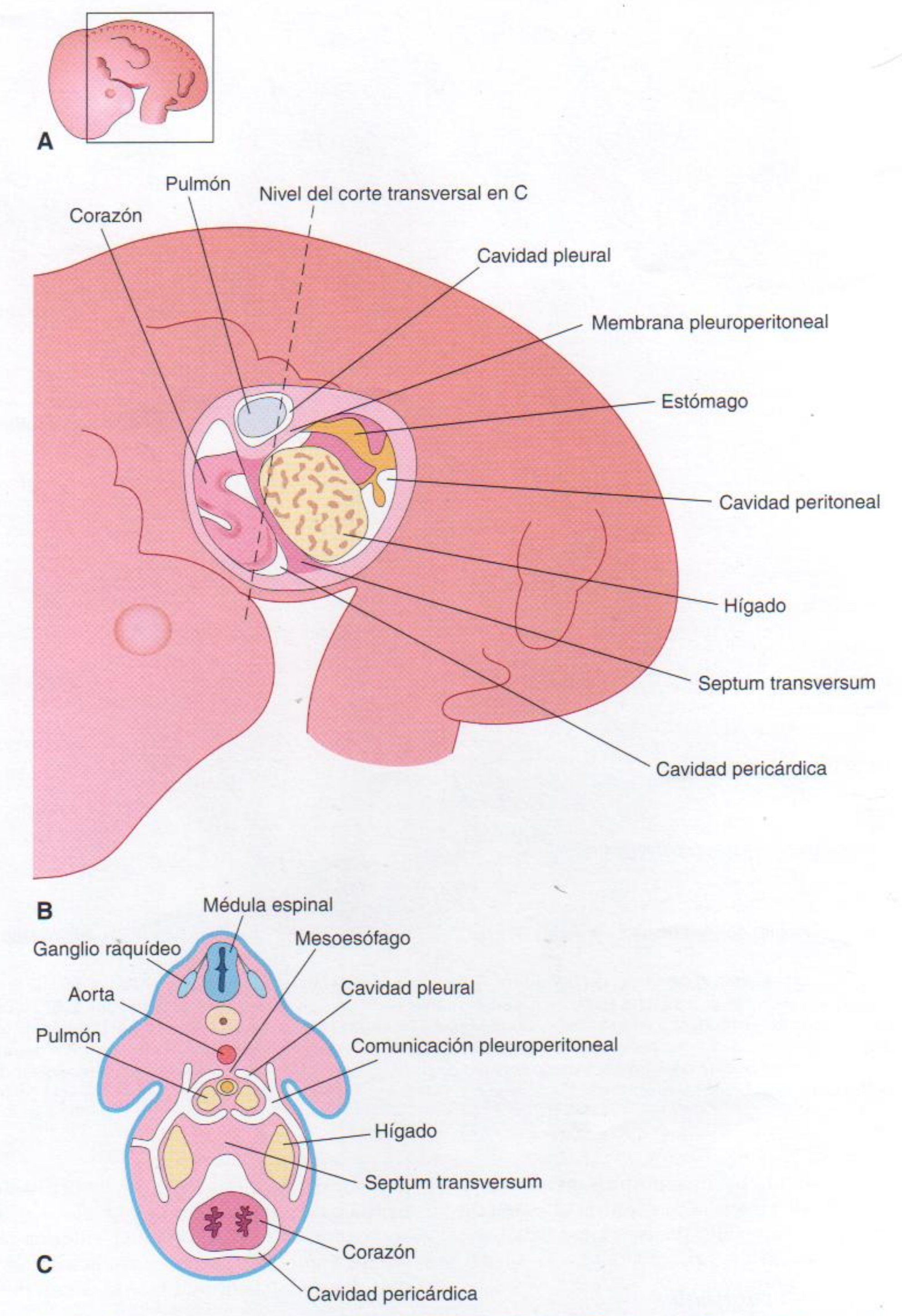


Figura 9-6. *A*, Esquema de una vista lateral del embrión (alrededor de 33 días). El rectángulo indica el área aumentada en *B*. *B*, Se observan las cavidades corporales primitivas desde el lado izquierdo tras la retirada de la pared lateral del cuerpo. *C*, Corte transversal a través del embrión en el nivel que se muestra en *B*.

ral y forma una plataforma semicircular que separa el corazón del hígado (véase Figura 9-6). Durante las fases iniciales de su desarrollo, una porción grande del hígado está incluida en el septum transversum. El septum transversum se sitúa en posición caudal respecto a la cavidad pericárdica y la separa parcialmente de la cavidad peritoneal en desarrollo. El septum transversum se puede identificar por primera vez hacia finales de la tercera semana y aparece como una masa de tejido mesodérmico craneal respecto a la cavidad pericárdica (véase Capítulo 5). Tras el plegamiento de la cabeza ventralmente durante la cuarta semana, el septum transversum forma una separación incompleta gruesa entre las cavidades pericárdica y abdominal (véase Figura 9-4). El septum transversum no separa por completo ambas cavidades. Existe una comunicación de gran tamaño, el **canal pericardioperitoneal,** a cada lado

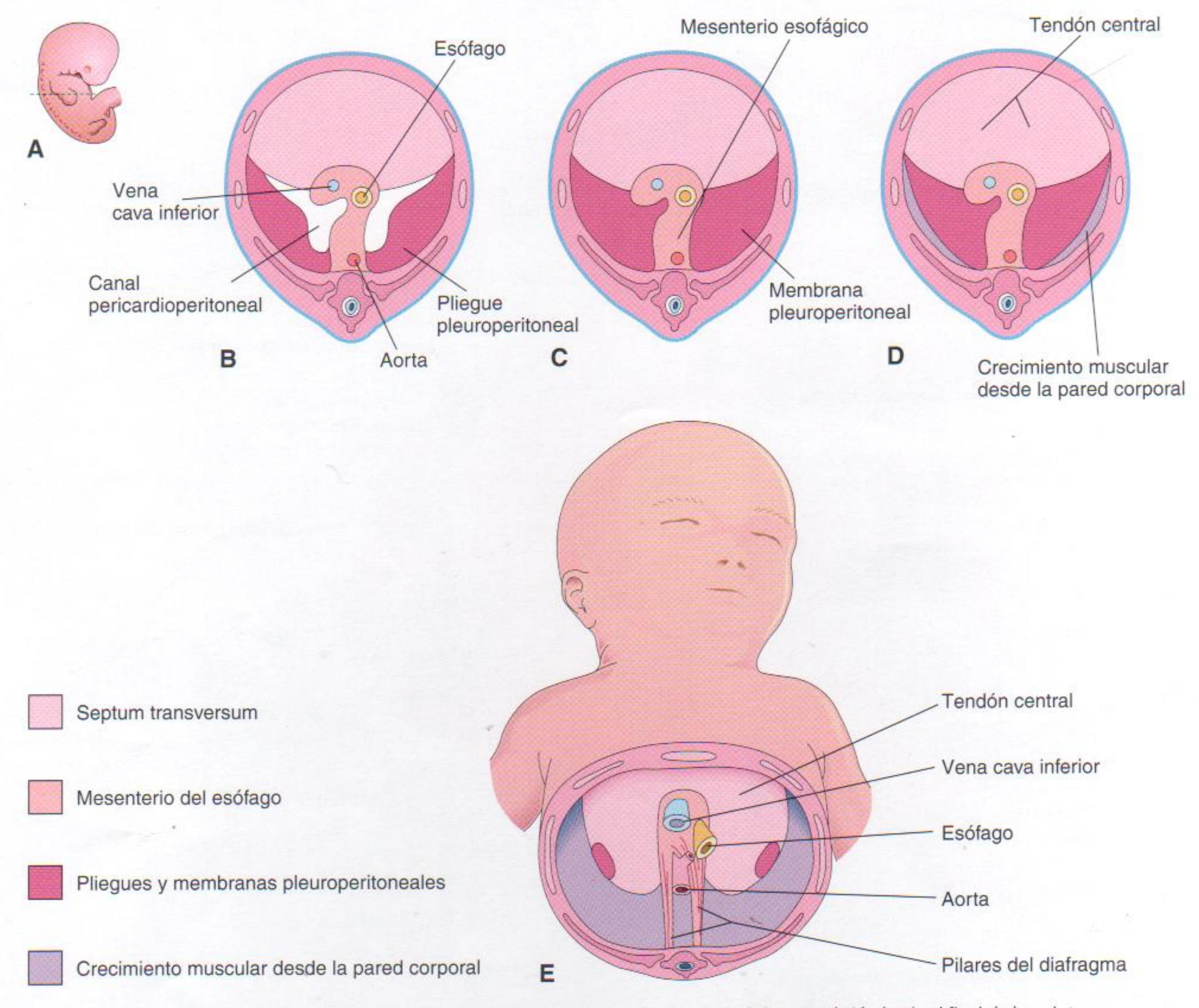


Figura 9 - 7. Dibujos que ilustran el desarrollo del diafragma. *A,* Esquema de vista lateral de un embrión hacia el final de la quinta semana (tamaño real), que indica el nivel de los cortes en *B* a *D*. *B* a *E* muestran el diafragma en desarrollo visto desde abajo. *B,* Corte transversal que señala las membranas pleuroperitoneales sin fusionar. *C,* Corte similar a finales de la sexta semana, después de la fusión de las membranas pleuroperitoneales con los otros dos componentes diafragmáticos. *D,* Corte transversal de un embrión de 12 semanas después del crecimiento del cuarto componente diafragmático desde la pared corporal. *E,* Vista inferior del diafragma de un recién nacido que indica el origen embriológico de estos componentes.

del esófago (véase Figura 9-7*B*). El septum transversum se expande y fusiona con el mesénquima ventral al esófago y las membranas pleuroperitoneales (véase Figura 9-7*C*).

Membranas pleuroperitoneales

Estas membranas se fusionan con el mesenterio dorsal del esófago y el septum transversum (véase Figura 9-7*C*) completando la división entre las cavidades torácica y abdominal y constituye el **diafragma primordial.** Aunque las membranas pleuroperitoneales forman porciones grandes del diafragma fetal, representan una parte relativamente pequeña del diafragma del recién nacido (véase Figura 9-7*E*).

Mesenterio dorsal del esófago

Como se ha descrito previamente, el septum transversum y las membranas pleuroperitoneales se fusionan con el mesenterio esofágico dorsal. Este mesenterio constituye la porción media del diafragma. La **crura del diafragma,** un par de haces musculares divergentes a modo de piernas que se cruzan en el plano medial anterior respecto a la aorta (véase Figura 9-7*E*), se desarrolla a partir de los mioblastos que crecen hacia el mesenterio dorsal del esófago.

Crecimiento muscular desde las paredes corporales laterales

Durante las semanas novena a duodécima, los pulmones y las cavidades pleurales aumentan de tamaño, «escarbando» en las paredes corporales laterales (véase Figura 9-5). A lo largo de este proceso, el tejido de estas paredes se divide en dos capas:

- una capa externa que formará parte de la pared abdominal definitiva
- una capa interna que participa en la formación de porciones periféricas del diafragma, en posición

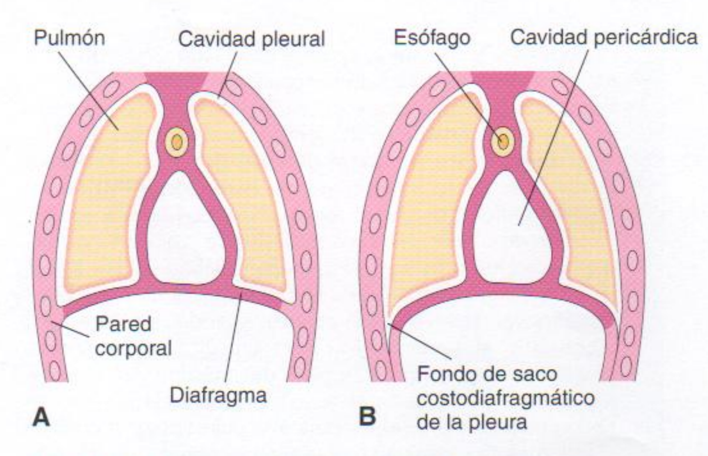


Figura 9 - 8. Diagramas que ilustran la extensión de las cavidades pleurales hacia las paredes del cuerpo para formar las partes periféricas del diafragma, los fondos de saco costodiafragmáticos y el establecimiento de la configuración en cúpula característica del diafragma. Obsérvese que se añade tejido de la pared del cuerpo al diafragma periféricamente a medida que aumentan de tamaño los pulmones y las cavidades pleurales.

externa respecto a las partes procedentes de las membranas pleuroperitoneales (véase Figura 9-7*D* y *E*).

La extensión adicional de las cavidades pleurales en desarrollo hacia las paredes corporales laterales origina los **fondos de saco costodiafragmáticos** derecho e izquierdo (Figura 9-8) y da lugar a la configuración en forma de cúpula característica del diafragma. Después del nacimiento, el tamaño de los fondos de saco costodiafragmáticos aumenta y disminuye de forma alternativa a medida que los pulmones entran y salen de ellos durante la inspiración y la espiración.

Cambios de posición e inervación del diafragma

A lo largo de la cuarta semana, y antes de descender con el corazón, el septum transversum se halla opuesto a los *somitas cervicales* tercero a quinto (Figura 9-9*A*). Durante la quinta semana, los mioblastos (células musculares primordiales) de dichos somitas migran hacia el diafragma en desarrollo y arrastran sus fibras nerviosas con ellas. Por consiguiente, los **nervios frénicos** que suministran inervación motora al diafragma proceden de las ramas primarias ventrales del tercero, cuarto y quinto nervios raquídeos cervicales. Las tres ramitas de cada lado se unen para formar un nervio frénico. Estos nervios también aportan fibras sensitivas a las superficies superior e inferior de las cúpulas derecha e izquierda del diafragma.

El rápido crecimiento de la porción dorsal del cuerpo del embrión da lugar a un *aparente descenso del diafragma*. Al alcanzar la sexta semana, el diafragma en desarrollo se encuentra al nivel de las somitas torácicas (véase Figura 9-9*B*). Los nervios frénicos siguen ahora un trayecto descendente. A medida que el diafragma se «mueve» en posición relativamente más caudal en el organismo, los nervios se alargan en proporción. Hacia el inicio de la octava semana, la porción dorsal del diafragma está situada al nivel de la primera vértebra lumbar (véase Figura 9-9*C*). Debido al origen embrionario de los nervios frénicos, su longitud en adultos es de unos 30 cm. Los nervios frénicos embrionarios atraviesan el diafragma al pasar a través de las membranas pleuropericárdicas. Ello explica por qué estos nervios se hallan posteriormente en el pericardio fibroso, el derivado adulto de dichas membranas (véase Figura 9-5*C* y *D*).

Al fusionarse las cuatro partes del diafragma (véase Figura 9-7), el mesénquima del septum transversum se extiende hacia las otras tres partes. Forma mioblastos que se diferencian para dar lugar al músculo esquelético del diafragma; por consiguiente, la inervación motora de esta estructura procede de los nervios frénicos. La inervación sensitiva del diafragma también es de procedencia frénica, pero su borde costal recibe fibras sensitivas de los nervios intercostales inferiores porque la parte periférica del diafragma se origina en las paredes corporales laterales (véase Figura 9-7*D* y *E*).

Hernia diafragmática congénita

El desarrollo del diafragma es un proceso complejo; como consecuencia de ello, se pueden producir anomalías congénitas. La anomalía más frecuente es defecto posterolateral del diafragma a través del cual pueden ocurrir hernias.

Defectos posterolaterales del diafragma

La única anomalía diafragmática congénita relativamente frecuente es un defecto posterolateral del diafragma (Fi-

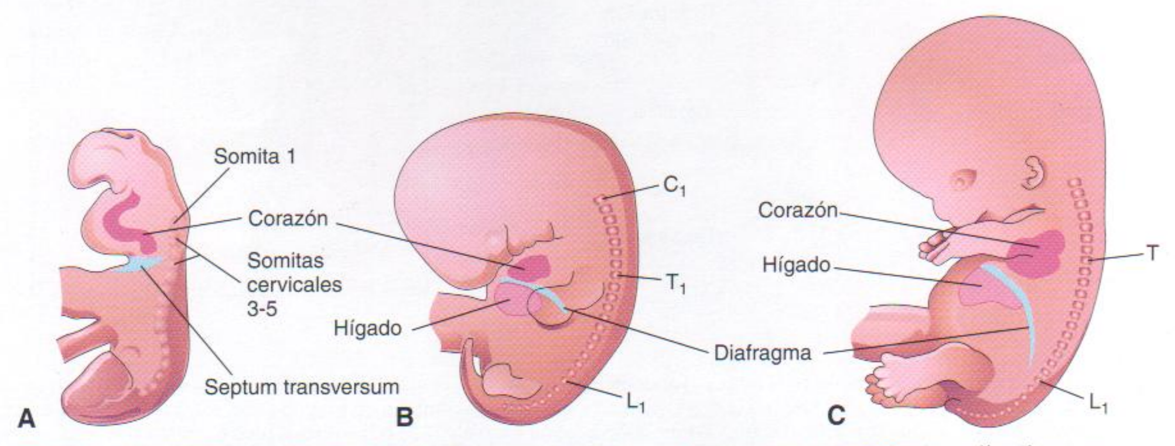


Figura 9 - 9. Diagramas que muestran cambios de posición del diafragma en desarrollo. *A,* Alrededor de 24 días. El septum transversum se encuentra en el nivel de los segmentos cervicales tercero, cuarto y quinto. *B,* Unos 41 días. *C,* Unos 52 días.

guras 9-10*A* y *B,* y 9-11). Este defecto diafragmático aparece en uno de cada 2.200 recién nacidos y se asocia a la **hernia diafragmática congénita** (**HDC;** herniación de los contenidos abdominales hacia la cavidad torácica). La HDC se puede asociar a dificultades respiratorias potencialmente mortales debido a la inhibición del desarrollo e insuflación de los pulmones (Figura 9-12). Además, se puede producir un retraso de la maduración pulmonar fetal. *La HDC es la causa más frecuente de hipoplasia pulmonar.* También puede aparecer **polihidramnios** (exceso de líquido amniótico). La HDC, habitualmente unilateral, procede de la formación o fusión defectuosa de la membrana pleuroperitoneal con las otras tres partes del diafragma (véase Figura 9-7), lo que da lugar a una gran abertura en la región posterolateral del diafragma. Como consecuencia de ello, las cavidades peritoneal y pleural son continuas entre sí a lo largo de la pared corporal posterior. El defecto, que en ocasiones se conoce como *agujero de Bochdalek* en la clínica, aparece en el lado izquierdo en el 85% a 90% de los casos. Es probable que la preponderancia de defectos del lado izquierdo esté relacionada con el cierre anterior de la comunicación pleuroperitoneal derecha.

El **diagnóstico prenatal de HDC** (Figura 9-13) depende de la ecografía y la resonancia magnética (RM) de los órganos abdominales en el tórax.

Las membranas pleuroperitoneales se fusionan normalmente con los otros tres componentes diafragmáticos a finales de la sexta semana (véase Figura 9-7*C*). Si un canal pleuroperitoneal todavía está abierto cuando los intestinos regresan al abdomen del cordón umbilical en la décima semana (véase Capítulo 12), parte del intestino y otras vísceras pueden pasar hacia el tórax. La presencia de vísceras abdominales en el tórax empuja a lo pulmones y el corazón anteriormente y origina compresión pulmonar. Con frecuencia el estómago, el bazo y la mayoría del intestino sufren her-

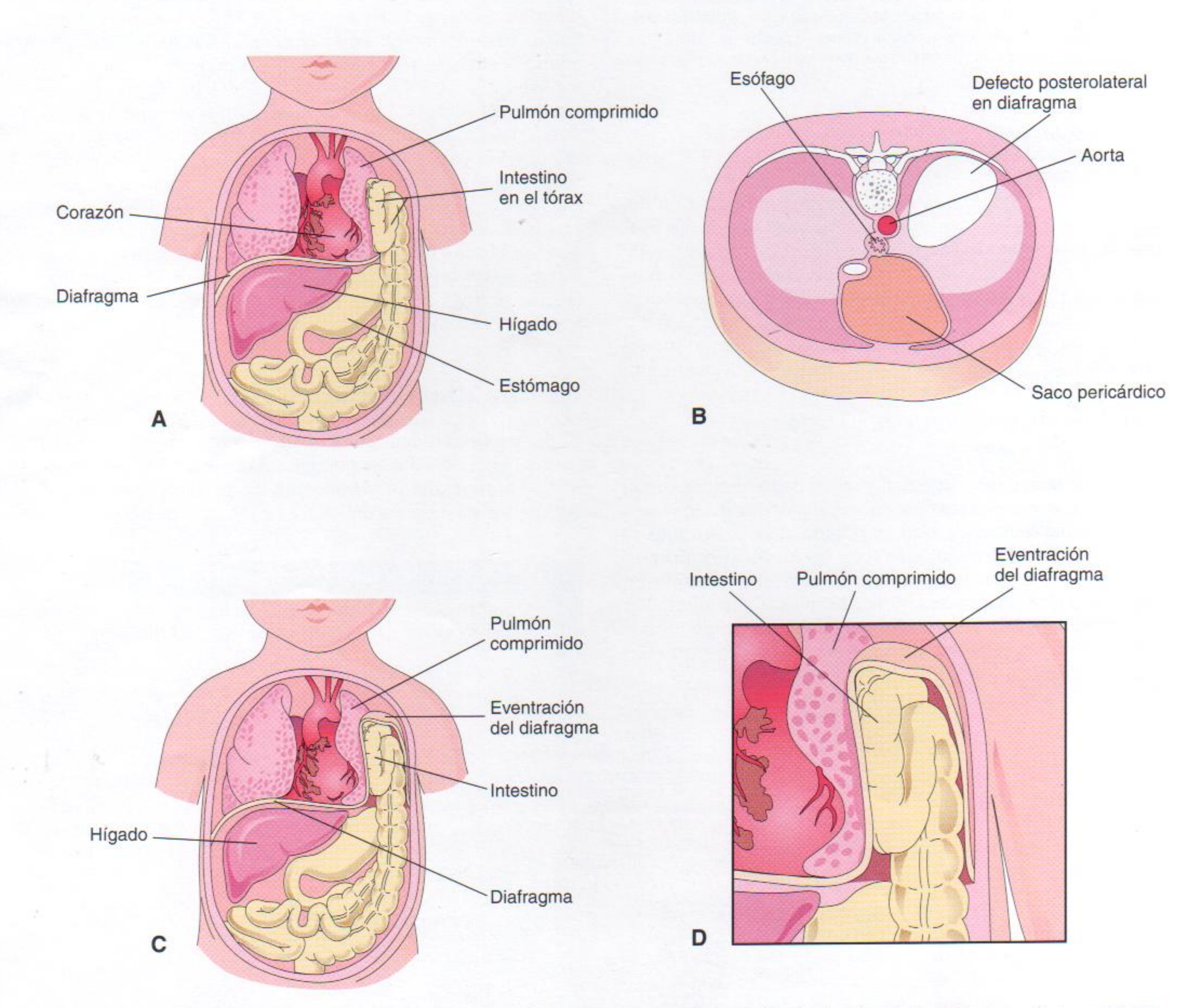


Figura 9 - 10. *A,* Se ha dibujado una «ventana» en el tórax y el abdomen para mostrar la herniación del intestino hacia el tórax a través de un defecto posterolateral del lado izquierdo del diafragma. Obsérvese que el pulmón izquierdo está comprimido e hipoplásico. *B,* Dibujo de un diafragma con un defecto posterolateral grande en el lado izquierdo debido a la formación o fusión anómala(s) de la membrana pleuroperitoneal en el lado izquierdo con el mesoesófago y el septum transversum. *C* y *D,* Eventración del diafragma como consecuencia del desarrollo muscular defectuoso del diafragma. Las vísceras abdominales están desplazadas hacia el tórax dentro de una bolsa de tejido diafragmático.

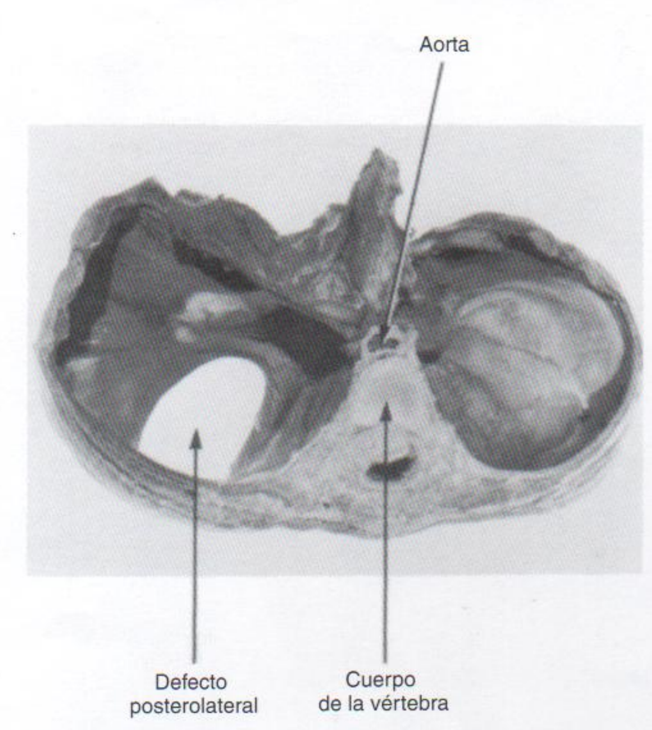


Figura 9 - 11. Fotografía de un corte transversal a través de la región torácica de un mortinato, visto desde el tórax. Obsérvese el gran defecto posterolateral izquierdo del diafragma que permite que el contenido abdominal pase hacia el tórax (HDC).

niación (véanse Figuras 9-12 y 9-13). Por lo general, las vísceras abdominales se pueden mover libremente a través del defecto; por consiguiente, pueden encontrarse en la cavidad torácica cuando el niño está tumbado y en la cavidad abdominal cuando está de pie. La mayoría de los niños que nace con una HDC mueren, no por el defecto en el diafragma ni en las vísceras torácicas, sino porque los pulmones son hipoplásicos como consecuencia de su compresión durante el desarrollo. La gravedad de las anomalías del desarrollo pulmonar depende de cuándo y en qué medida las vísceras abdominales se hayan herniado hacia el tórax; es decir, del momento y grado de compresión de los pulmones fetales. El efecto en el pulmón ipsilateral (mismo lado) es mayor, pero el contralateral también muestra cambios morfológicos. Si las vísceras abdominales se encuentran en la cavidad torácica en el nacimiento, es probable que el inicio de la respiración esté alterado. Los intestinos se dilatan con el aire inspirado y comprometen el funcionamiento de corazón y pulmones. Puesto que los órganos abdominales se encuentran con mayor frecuencia en el lado izquierdo del tórax, el corazón y el mediastino se suelen desplazar hacia la derecha.

Con frecuencia, los pulmones de niños con HDC son hipoplásicos y su tamaño es muy reducido. El retraso de crecimiento de los pulmones es consecuencia de la falta de espacio para su desarrollo normal. Los pulmones están frecuentemente aireados y alcanzan su tamaño normal tras la reducción (recolocación) de las vísceras herniadas y reparación del defecto en el diafragma; sin embargo, la tasa de mortalidad es elevada. Cuando hay una **hipoplasia pulmonar** grave, se puede producir la rotura de algunos alvéolos primordiales, haciendo que entre aire en la cavidad pleural *(neumotórax).* Si fuera necesario, se puede diagnosticar y reparar una HDC en la etapa prenatal entre las semanas 22 y 28 de gestación, pero esta intervención comporta un riesgo considerable tanto para el feto como para la madre.

Eventración del diafragma

En este trastorno poco frecuente, la mitad del diafragma posee una musculatura defectuosa y se hincha hacia la cavidad torácica como una hoja aponeurótica (membranosa), formando una bolsa diafragmática (véase Figura 9-10*C* y *D*). Por tanto, hay un desplazamiento superior de las vísceras anómalas hacia la bolsa del diafragma. Esta anomalía congénita es consecuencia principalmente del fallo de la extensión del tejido muscular de la pared corporal hacia la membrana pleuroperitoneal del lado afectado. *Una eventración del diafragma no es una verdadera hernia diafragmática;* se trata de un desplazamiento superior de las vísceras hacia una porción en forma de saco del diafragma; no obstante, las manifestaciones clínicas de la eventración diafragmática pueden ser similares a las de una HDC. Durante la reparación quirúrgica se utilizan un colgajo muscular (p. ej., de un músculo de la espalda como el dorsal ancho) o un parche protésico para reforzar el diafragma.

Gastrosquisis y hernia epigástrica congénita

Esta hernia poco frecuente ocurre en el plano medio entre el apófisis xifoides y el ombligo. Estas anomalías son similares a las hernias umbilicales (véase Capítulo 12), salvo por su localización. La gastrosquisis y las hernias epigástricas se producen por la falta de fusión completa de los pliegues corporales laterales cuando están formando la pared abdominal anterior durante el plegamiento a lo largo de la cuarta semana (véase Figura 9-2*C* y *F*). El intestino delgado se hernia hacia la cavidad amniótica y se puede detectar líquido amniótico en la etapa prenatal mediante ecografía.

Hernia de hiato congénita

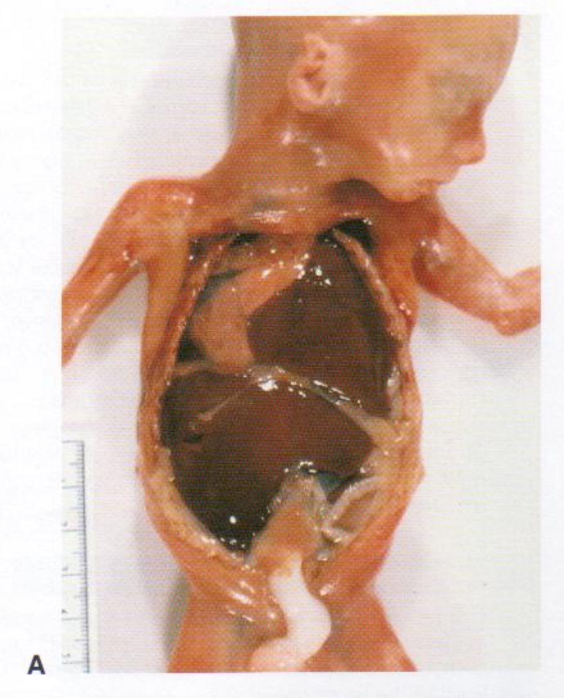
Se puede producir una herniación de una parte del estómago fetal a través de un **hiato esofágico** (el orificio en el diafragma a través del cual pasan el esófago y el nervio vago) de tamaño excesivamente grande; sin embargo, se trata de una anomalía congénita poco frecuente. A pesar de que la hernia de hiato constituye habitualmente una lesión adquirida durante la vida adulta, un hiato esofágico de tamaño grande congénito puede ser un factor predisponente en algunos casos.

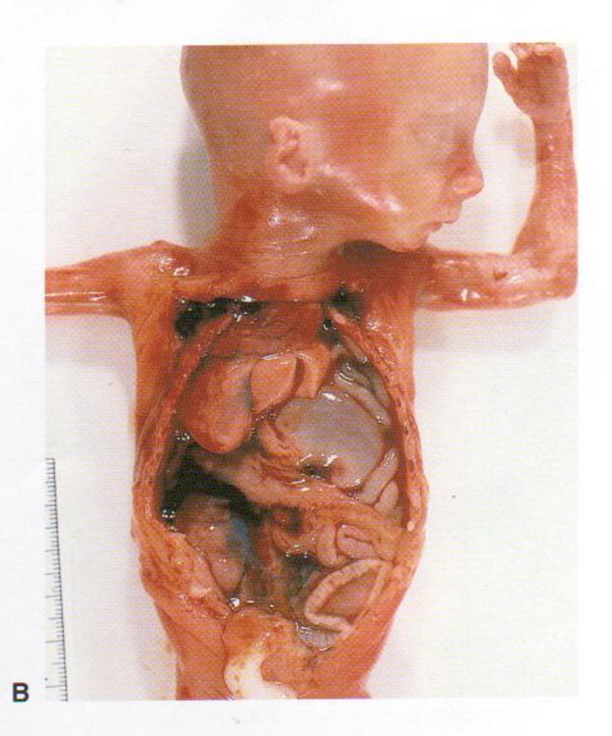
Hernia retrosternal (parasternal)

Se pueden producir herniaciones a través del *hiato esternocostal* o agujero de Morgagni (el agujero para los vasos epigástricos superiores en el área retrosternal), aunque son poco frecuentes. Este hiato se halla entre las porciones esternal y costal del diafragma. Puede ocurrir una herniación del intestino hacia el saco pericárdico o, a la inversa, una porción del corazón puede descender hacia la cavidad peritoneal en la región epigástrica. Los defectos grandes se asocian habitualmente a anomalías de la pared corporal en la región umbilical (p. ej., onfalocele; véase Capítulo 12). Los radiólogos y los patólogos observan con frecuencia *herniaciones de grasa* a través del hiato esternocostal; sin embargo, estos trastornos carencen habitualmente de importancia clínica.

Diafragma accesorio

Se han descrito más de 30 casos de esta rara anomalía. Se suele asociar con hipoplasia pulmonar y otras complicaciones respiratorias. Se puede diagnosticar diafragma accesorio por medio de resonancia magnética (RM) y tomografía computarizada (TC) y se trata mediante resección quirúrgica.





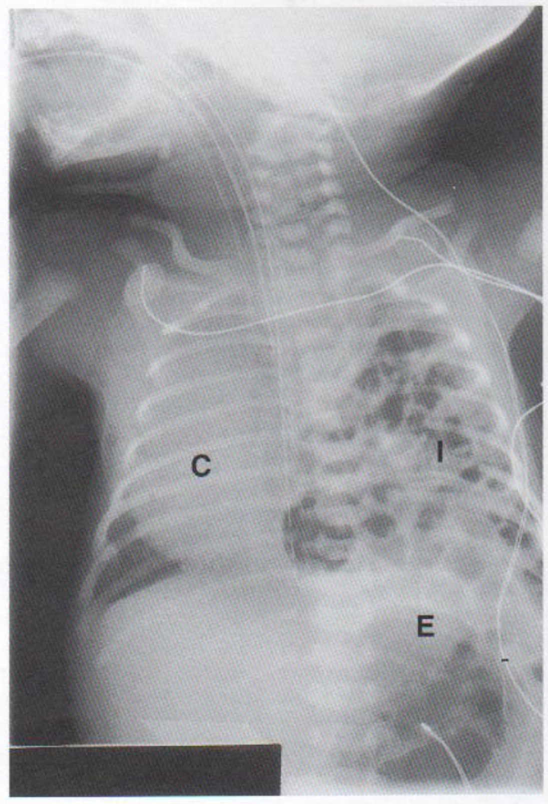


Figura 9 - 12. Hernia diafragmática del lado izquierdo que ilustra la herniación del hígado. *A.* Estómago e intestino. *B.* Debajo del hígado hacia la cavidad torácica izquierda. Obsérvese la hipoplasia visible tras la extirpación del hígado (feto hembra con edad de desarrollo de 19 a 20 semanas). (Cortesía del Dr. D. K. Kalousek, Department of Pathology, University of British Columbia, Children's Hospital, Vancouver, B.C., Canadá). *C,* Hernia diafragmática (defecto posterolateral). Radiografía torácica de recién nacido que muestra herniación de las asas intestinales (I) hacia el lado izquierdo del tórax. Obsérvese que el corazón (C) está desplazado hacia la derecha y el estómago (E) se halla en el lado izquierdo de la cavidad abdominal superior. (Cortesía del Dr. Prem S. Sahni, Department of Radiology, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

Resumen del desarrollo de las cavidades corporales

El celoma intraembrionario, primordio de las cavidades corporales, comienza a desarrollarse casi a finales de la tercera semana. Al alcanzar la cuarta semana, aparece como una cavidad en forma de herradura en el mesodermo cardiogénico y lateral. La curva de la «herradura» representa la futura cavidad pericárdica y sus extensiones laterales, las futuras cavidades pleural y peritoneal.

Durante el plegamiento del disco embrionario a lo largo de la cuarta semana, las porciones laterales del celoma intraembrionario se juntan en la cara ventral del embrión. Cuando la porción caudal del mesenterio ventral ha desaparecido, las partes derecha e izquierda del celoma intraembrionario se fusionan para dar lugar a la cavidad peritoneal. A medida que las partes peritoneales del celoma intraembrionario se unen, la capa esplácnica del mesodermo engloba al intestino primitivo y lo suspende de la pared corporal dorsal a través de una membrana peritoneal de

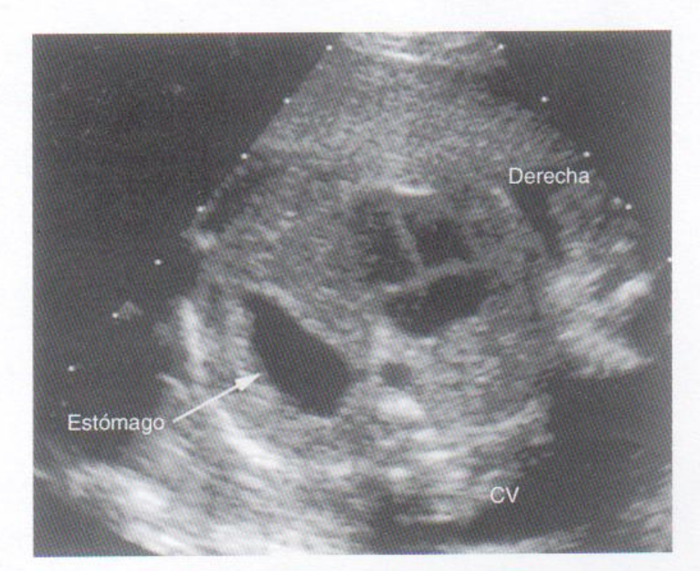


Figura 9 - 13. Estudio ecográfico del tórax que muestra el corazón desviado hacia la derecha y el estómago a la izquierda. La hernia diafragmática se detectó a las 23,4 semanas de la gestación. El estómago está herniado a través de un defecto posterolateral del diafragma (HDC). (CV, columna vertebral.) (Cortesía del Dr. Wesley Lee, Division of Fetal Imaging, William Beaumont Hospital, Royal Oak, Michigan, EE.UU.)

doble capa, el mesenterio dorsal. La capa parietal del mesodermo que recubre las cavidades peritoneal, pleural y pericárdica se convierte en el peritoneo parietal, la pleura parietal y el pericardio seroso, respectivamente.

Hasta la séptima semana, la cavidad pericárdica embrionaria se comunica con la cavidad peritoneal a través del par de *canales pericardioperitoneales*. Durante la quinta y sexta semanas, se forman pliegues (posteriormente membranas) en la proximidad de los extremos craneal y caudal de dichos canales. La fusión de las *membranas pleuropericárdicas* craneales con el mesodermo ventral respecto al esófago separa la cavidad pericárdica de las cavidades pleurales. La fusión de las *membranas pleuroperitoneales* caudales durante la formación del diafragma separa las cavidades pleurales de la cavidad peritoneal.

El diafragma se desarrolla a partir de cuatro estructuras:

- septum transversum
- membranas pleuroperitoneales
- mesenterio dorsal del esófago
- crecimiento muscular a partir de las paredes corporales laterales

Problemas con orientación clínica

Caso 9-1

Un recién nacido dasarrolló una insuficiencia respiratoria grave. El abdomen era extraordinariamente plano y se escuchaban movimientos peristálticos intestinales en el lado izquierdo del tórax.

- ¿Qué anomalía congénita sospecharía usted?
- Explique la base de los signos descritos anteriormente.
- ¿Cómo se podría establecer el diagnóstico?

Caso 9-2

Un examen ecográfico del tórax de un lactante reveló la presencia de intestino en el saco pericárdico.

- ¿Qué anomalía congénita puede causar la herniación del intestino hacia la cavidad pericárdica?
- ¿Cuál es la base embriológica de este defecto?

Caso 9-3

Se efectuó un diagnóstico prenatal de HDC durante un examen ecográfico.

- ¿Qué frecuencia tienen los defectos posterolaterales del diafragma?
- ¿Cómo piensa usted que se debería colocar un recién nacido en el que se sospecha este diagnóstico?
- ¿Con qué fin se administra este tratamiento postural?
- Describa brevemente la reparación quirúrgica de la HDC.
- ¿Por qué muere la mayoría de los recién nacidos afectados por HDC?

Caso 9-4

Un niño nació con una hernia en el plano medio entre la apófisis xifoides y el ombligo.

- Indique el nombre de este tipo de hernia.
- ¿Es frecuente?
- ¿Cuál es la base embriológica de esta anomalía congénita?

El análisis de estos problemas aparece al final del libro.

Bibliografía y lecturas recomendadas

Albanese C, Farrell J: Congenital diaphragmatic hernia — a randomized clinical trial. *Frontiers in Fetal Health 2*:1, 2000.

Azarow K, Messineo A, Pearl R, et al: Congenital diaphragmatic hernia — A tale of two cities: the Toronto experience. *J Pediatr Surg 32*:395, 1997.

Braby J: Current and emerging treatment for congenital diaphragmatic hernia. *Neonatal Network 20*:5, 2001.

Brosnan PG: The hypothalamic pituitary axis in the fetus and newborn. *Sem Perinatol 25*:371, 2001.

Gibbs DL, Rice HE, Farrell JA, et al: Familial diaphragmatic agenesis: an autosomal-recessive syndrome with a poor prognosis. *J Pediatr Surg 32*:366, 1997.

Goldstein RB: Ultrasound evaluation of the fetal abdomen. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Goldstein RB: Ultrasound evaluation of the fetal thorax. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Harrison MR: The fetus with a diaphragmatic hernia: *In* Harrison MR, Evans MI, Adzick NS, Holzgreve W (eds): *The Unborn Patient: The Art and Science of Fetal Therapy*, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001.

Hartman GE: Diaphragmatic hernia. *In* Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996.

Lally KP, Jaksic T, Wilson JM, et al: Estimating disease severity of congenital diaphragmatic hernia in the first 5 minutes of life. *J Pediatr Surg 36:*141, 2001.

Lally KP, et al: (The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group): Estimating disease severity of congenital diaphragmatic hernia in the first five minutes of life. *J Pediatr Surg 36:*141, 2001.

Moore KL, Dalley AF: *Clinically Oriented Anatomy*, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999.

Quah BS, Hashim I, Simpson H: Bochdalek diaphragmatic hernia presenting with acute gastric dilatation. *J Pediatr Surg 34:*512, 1999.

Ratan SK, Grover SB: Lung agenesis in a neonate presenting with contralateral mediastinal shift. *Am J Perinatol 18:*441, 2001.

Schlembach D, Zenker M, and Trautmann U, et al: Deletion 15q24-26 in prenatally detected diaphragmatic hernia: increasing evidence of a candidate region for diaphragmatic development. *Prenat Diagn 21:*289, 2001.

Skari H, Bjornland K, Haugen G, et al: Congenital diaphragmatic hernia: a meta-analysis of mortality factors. *J Pediatr Surg 35:*1187, 2000.

Wells LJ: Development of the human diaphragm and pleural sacs. *Contr Embryol Carneg Instn 35:*107, 1954.

Wilson JM, Lund DP, Lillehei CW, Vacanti JP: Congenital diaphragmatic hernia – A tale of two cities: the Boston experience. *J Pediatr Surg 32:*401, 1997.



El aparato faríngeo

La región de la cabeza y el cuello de un embrión de cuatro semanas se asemeja en cierta medida a las mismas regiones del embrión de un pez en una etapa comparable del desarrollo. Ello explica el uso previo del término *aparato branquial;* el adjetivo «branquial» procede de la palabra griega *branchia,* agalla. A finales del período embrionario, estas estructuras se han reorganizado y adaptado a nuevas funciones o bien han desaparecido. El **aparato faríngeo** (Figura 10-1) está formado por:

- arcos faríngeos (o branquiales)
- bolsas faríngeas
- hendiduras faríngeas
- membranas faríngeas

Estas estructuras embrionarias participan en la formación de la cabeza y el cuello. La mayoría de las anomalías congénitas en estas regiones se originan durante la transformación del aparato faríngeo en sus derivados adultos. El término clínico *anomalías branquiales* alude a la persistencia de partes del aparato faríngeo que normalmente desaparecen. El estudio del desarrollo y modificación del aparato faríngeo humano durante la formación de la cabeza y del cuello puede inducir a confusión cuando no se comprende la función del aparato branquial en formas de vida inferiores. En los peces y anfibios larvarios, el aparato branquial forma un sistema de agallas para el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono entre la sangre y el agua. Los arcos branquiales dan soporte a las agallas. En los embriones humanos se desarrolla un aparato faríngeo primitivo, pero no se forman agallas. Por tanto, en la actualidad se utiliza el término **arco faríngeo** en lugar de arco branquial cuando se describe el desarrollo de la cabeza y el cuello de embriones humanos.

Arcos faríngeos

Los arcos faríngeos inician su desarrollo a comienzos de la cuarta semana, a medida que las **células de la cresta neural** migran hacia las futuras regiones de la cabeza y del cuello (véase Capítulo 5). El primer par de arcos faríngeos, primordio de la mandíbula, aparece como elevaciones superficiales a los lados de la faringe en desarrollo (véase Figura 10-1*A* y *B*). Pronto aparecen otros arcos en forma de crestas redondeadas de disposición oblicua en cada lado de las futuras regiones del cuello y la cabeza (véase Figura 10-1*C* y *D*). Hacia el final de la cuarta semana se pueden observar externamente cuatro pares de arcos (Figura 10-2). Los arcos quinto y sexto son rudimentarios y todavía no son visibles en la superficie del embrión. Los arcos faríngeos están separados entre sí por unas fisuras o **hendiduras faríngeas.** Al igual que los arcos faríngeos, los surcos se numeran siguiendo una secuencia craneocaudal.

El **primer arco faríngeo** (arco mandibular) desarrolla dos prominencias (véanse Figuras 10-1*E* y *F* y 10-2):

- La **prominencia maxilar** origina la maxila (maxilar superior), el hueso cigomático y la parte escamosa del hueso temporal.
- La **prominencia mandibular** forma la mandíbula.

Por consiguiente, el primer par de arcos faríngeos desempeña una función de gran importancia en el desarrollo facial.

El **segundo arco faríngeo** (arco hioideo) participa en la formación del hueso hioides. Los arcos faríngeos soportan las paredes laterales de la faringe primitiva, que se deriva de la porción craneal del intestino anterior. La boca primitiva o **estomodeo** aparece inicialmente como una depresión ligera del ectodermo superficial (véase Figura 10-1*D* y *E*). Está separada de la cavidad de la faringe primitiva por una membrana bilaminar, la **membrana bucofaríngea,** compuesta de ectodermo en su parte externa y de endodermo en la interna. La membrana bucofaríngea se rompe hacia el día 26, comunicando la faringe primitiva y el intestino anterior con la cavidad amniótica (véase Figura 10-1*F* y *G*).

Componentes del arco faríngeo

Cada arco faríngeo consta de un núcleo de mesénquima (tejido conjuntivo embrionario) y está cubierto por ectodermo en su parte externa y por endodermo en su porción interna (véase Figura 10-1*H* e *I*). El mesénquima original deriva del mesodermo durante la tercera semana. A lo largo de la cuarta, casi todo el mesénquima proviene de las **células de la cresta neural** que migran hacia los arcos faríngeos. La migración de estas células hacia los arcos y su diferenciación en mesénquima produce las prominencias maxilares y mandibulares del primer arco (véase Figura 10-2). Las células de la cresta neural son únicas porque, a pesar de su origen neuroectodérmico, realizan una aportación importante al mesénquima de la cabeza y cuello, así como a estructuras de muchas otras regiones (véase Capítulo 5). Sin embargo, la musculatura esquelética y el endotelio vascular se derivan del mesénquima original de los arcos faríngeos.

Destino de los arcos faríngeos

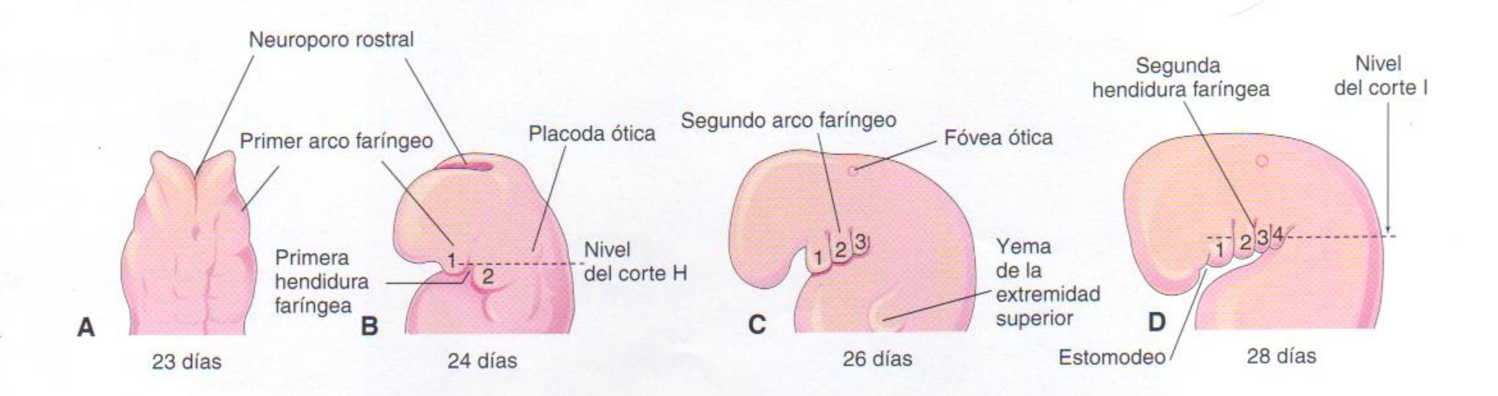
Los arcos faríngeos contribuyen en gran medida a la formación de la cara, cavidades nasales, boca, laringe, faringe y cuello (Figuras 10-3 y 10-4). Durante la quinta semana, el segundo arco faríngeo aumenta de tamaño y supera a los arcos tercero y cuarto, formando una depresión ectodérmica, el **seno cervical** (véanse Figuras 10-2 y 10-4*A* a *D*). Hacia el final de la séptima semana han desaparecido las hendiduras faríngeas segunda a cuarta y el seno cervical, lo que hace que el cuello adquiera un contorno liso. Un **arco faríngeo típico** contiene:

- un *arco aórtico,* una arteria que surge del tronco arterial del corazón primitivo (véase Figura 10-3*B*) y rodea a la faringe primordial para entrar en la aorta dorsal
- un *cilindro cartilaginoso* que forma el esqueleto del arco
- un *componente muscular* que da lugar a músculos en la cabeza y el cuello
- un *nervio* que inerva la mucosa y los músculos derivados del arco

Los nervios que crecen hacia el interior de los arcos derivan del neuroectodermo del encéfalo primitivo.

Derivados de los arcos aórticos

La transformación de los arcos aórticos en el patrón arterial adulto de la cabeza y el cuello se describe en el Capítulo 14 sobre el aparato cardiovascular. La sangre de los arcos aórticos irriga los arcos faríngeos y penetra después en la aorta dorsal.



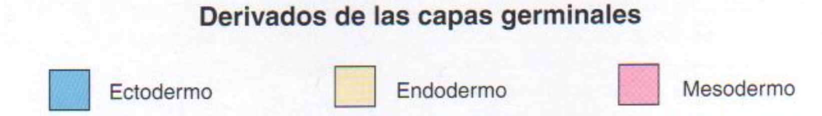


Figura 10 - 1. Dibujos que representan el aparato faríngeo humano. *A,* Vista dorsal de la parte craneal de un embrión temprano. *B* a *D,* Vistas laterales que muestran el desarrollo posterior de los arcos faríngeos. *E* a *G,* Vistas ventrales o faciales que ilustran la relación del primer arco faríngeo con el estomodeo. *H,* Corte horizontal a través de la región craneal de un embrión. *I,* Corte similar que muestra los componentes del arco y el suelo de la faringe primitiva. *J,* Corte sagital de la región craneal de un embrión que señala las desembocaduras de las bolsas faríngeas en la pared lateral de la faringe primitiva.

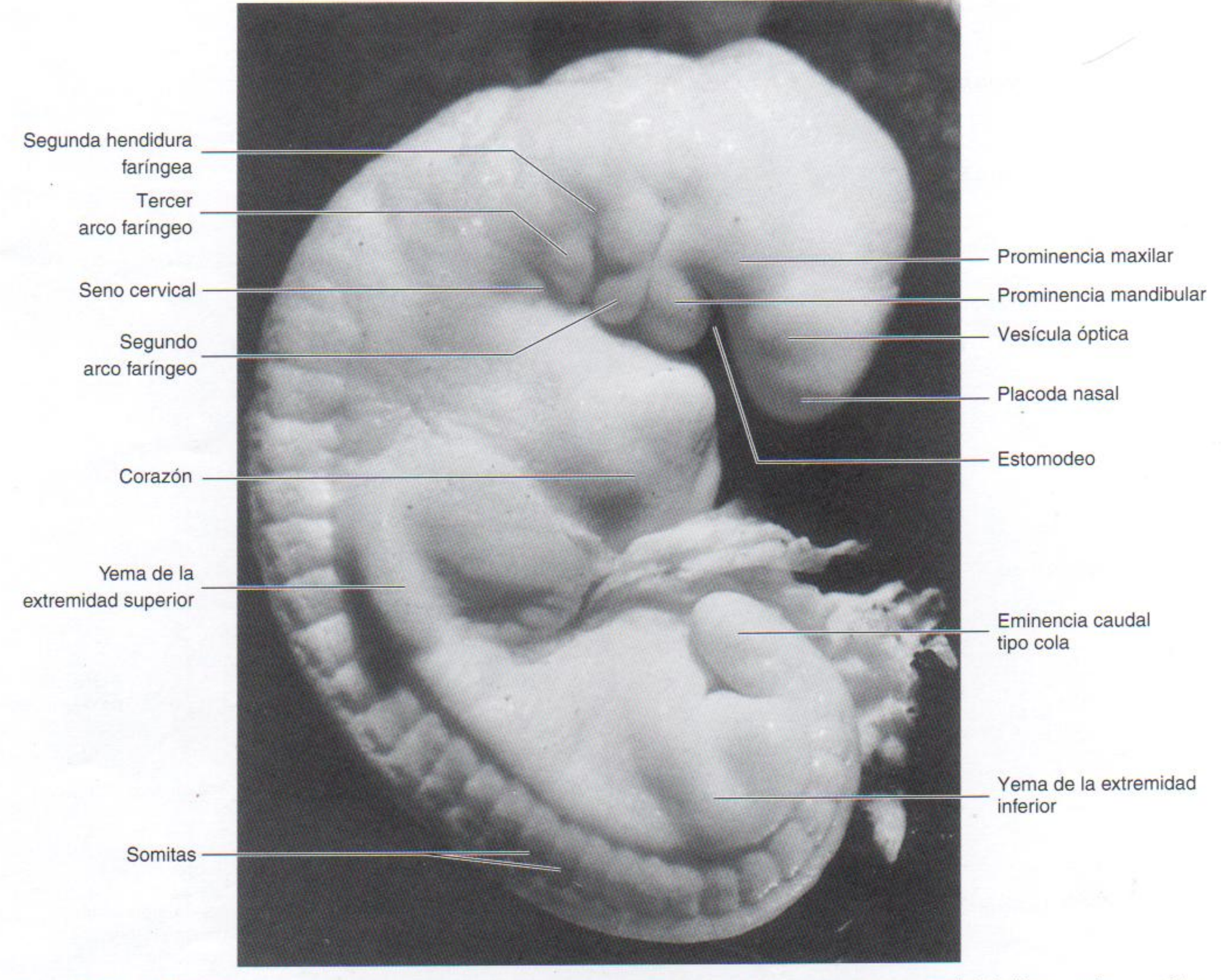


Figura 10 - 2. Macrofotografía de un embrión humano de cuatro semanas y media de edad en la etapa 13. (Cortesía del difunto profesor emérito Dr. K. V. Hinrichsen, Medizinische Fakultät, Institut für Anatomie, Ruhr-Universität Bochum, Alemania.)

Derivados del cartílago de los arcos faríngeos

El extremo dorsal del **cartílago del primer arco** (cartílago de Meckel) está estrechamente relacionado con el oído en desarrollo y se osifica para formar dos huesos del oído medio, el **martillo** y el **yunque** (Figura 1-5; Tabla 10-1). La porción media del cartílago sufre un proceso de involución, pero su pericondrio origina el **ligamento anterior del martillo** y el **ligamento esfenomandibular.** Las porciones ventrales de los cartílagos del primer arco forman el primordio en forma de herradura de la mandíbula y condicionan su morfogénesis temprana al mantener su ritmo de crecimiento. Cada mitad de la mandíbula se forma lateral respecto a este cartílago y en relación estrecha con él. El cartílago desaparece a medida que la mandíbula se desarrolla alrededor de él por osificación intramembranosa (véase Figura 10-5*B*).

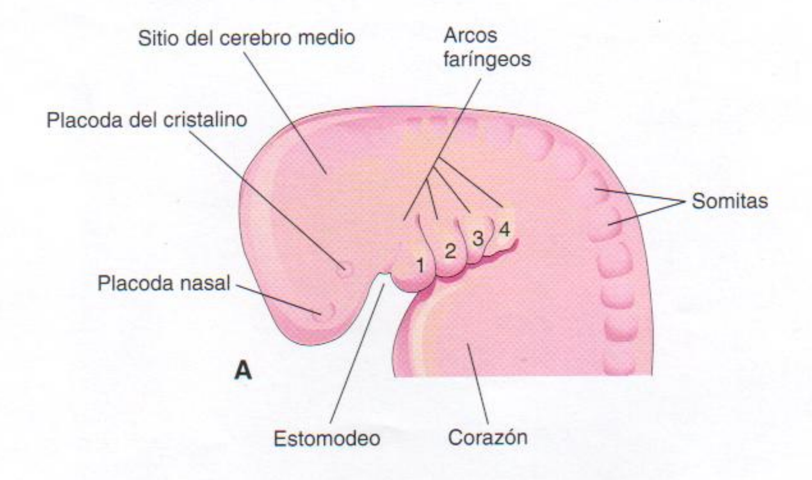
El extremo dorsal del **cartílago del segundo arco** (cartílago de Reichert) también está estrechamente relacionado con el oído en desarrollo, se osifica para dar lugar al **estribo** del oído medio y la **apófisis estiloides** del hueso temporal (véase Figura 10-5*B*). La parte de cartílago entre la apófisis estiloides y el hueso hioides involuciona; su pericondrio forma el **ligamento estilohioideo.** El extremo ventral del cartílago del segundo arco se osifica y da lugar al asta menor (L. *cornu*, cuerno) y la parte superior del cuerpo del hueso hioides (véase Figura 10-5*B*).

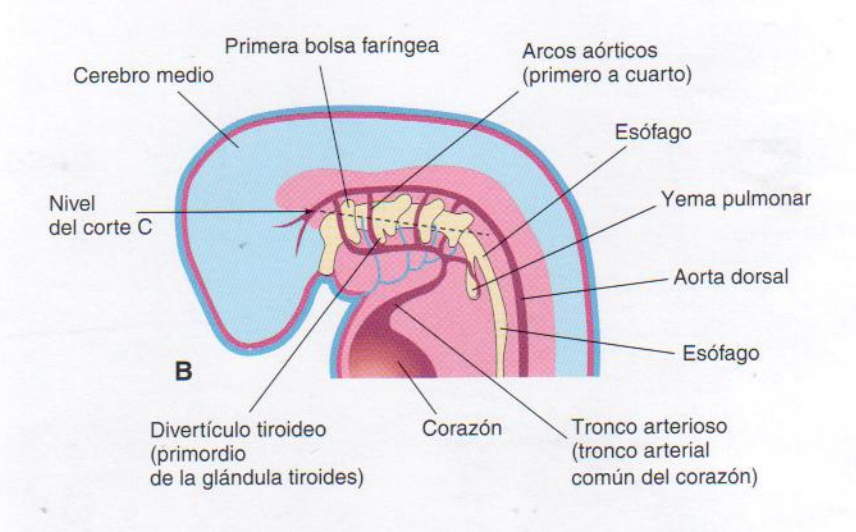
El **cartílago del tercer arco,** situado en la parte ventral del mismo, se osifica para formar el asta mayor y la porción inferior del cuerpo del hueso hioides. Los **cartílagos cuarto y sexto** se fusionan y originan los **cartílagos laríngeos** (véase Figura 10-5*B*; Tabla 10-1), con excepción de la epiglotis. El cartílago de ésta se desarrolla a partir de mesénquima de la *eminencia hipofaríngea* (véase Figura 10-24*A*), una prominencia del suelo de la faringe embrionaria derivada de los arcos faríngeos tercero y cuarto. El quinto arco faríngeo es rudimentario y carece de derivados.

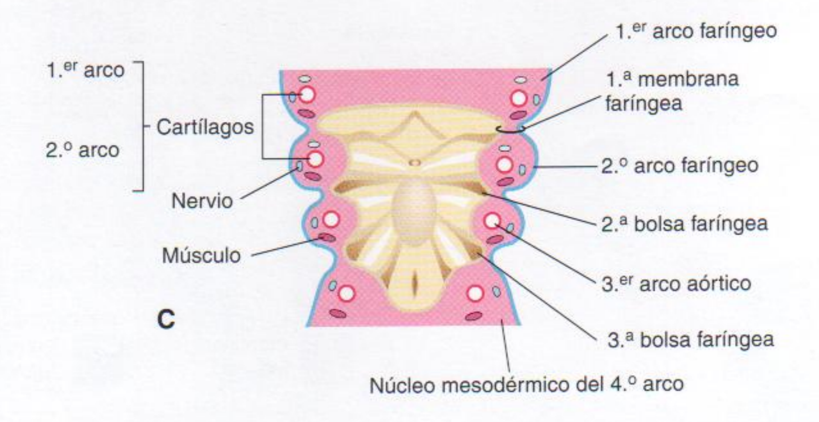
Derivados de los músculos de los arcos faríngeos

Los componentes musculares de los arcos forman diversos músculos de la cabeza y cuello. La musculatura del *primer arco faríngeo* constituye los **músculos de masticación** y otros músculos (Figura 10-6; Tabla 10-1). La musculatura del *segundo arco faríngeo* forma el músculo del estribo, estilohioideo, vientre posterior del digástrico, auriculares y

Continúa en la página 208







Derivados de las capas germinales

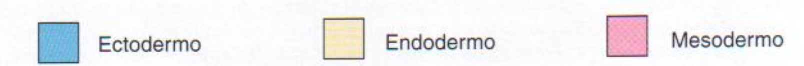


Figura 10 - 3. *A,* Dibujo de las regiones torácica, de la cabeza y el cuello de un embrión humano (alrededor de 28 días), que muestra el aparato faríngeo. *B,* Esquema que señala las bolsas faríngeas y los arcos aórticos. *C,* Corte horizontal del embrión que indica el suelo de la faringe primitiva e ilustra la capa germinal origen de los componentes del arco faríngeo.

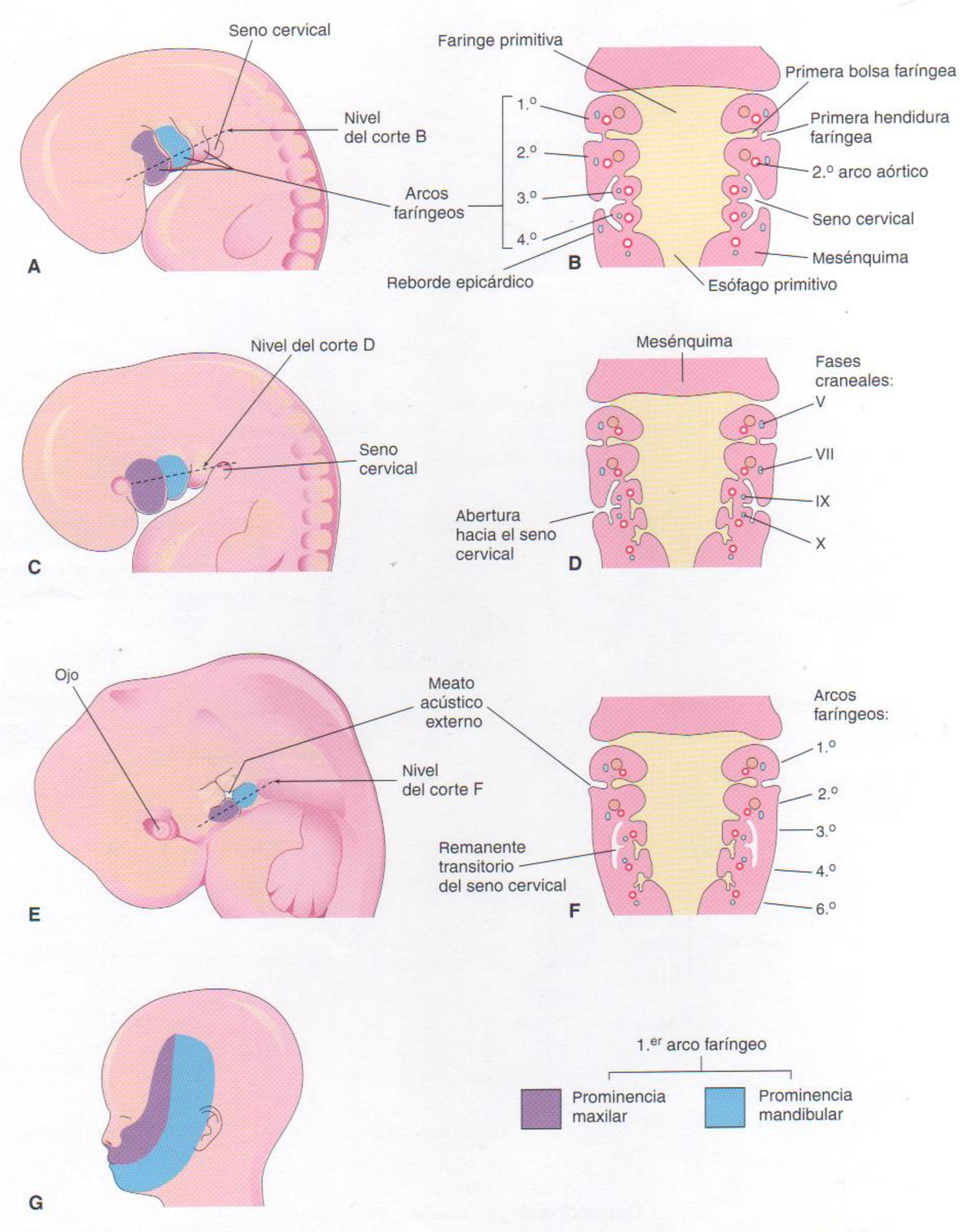


Figura 10 - 4. *A,* Vista lateral de las regiones torácica, de la cabeza y el cuello de un embrión (aproximadamente 32 días) que muestra arcos faríngeos y seno cervical. *B,* Diagrama de un corte del embrión al nivel que se indica en *A,* que muestra el crecimiento del segundo arco sobre el tercero y cuarto. *C,* Embrión de alrededor de 33 días. *D,* Corte del embrión al nivel que se muestra en *C,* que ilustra el cierre temprano del seno cervical. *E,* Un embrión de unos 41 días. *F,* Corte del embrión al nivel que se muestra en *E,* que muestra el remanente quístico transitorio del seno cervical. *G,* Dibujo de un feto de 20 semanas que señala el área de la cara derivada del primer par de arcos faríngeos.

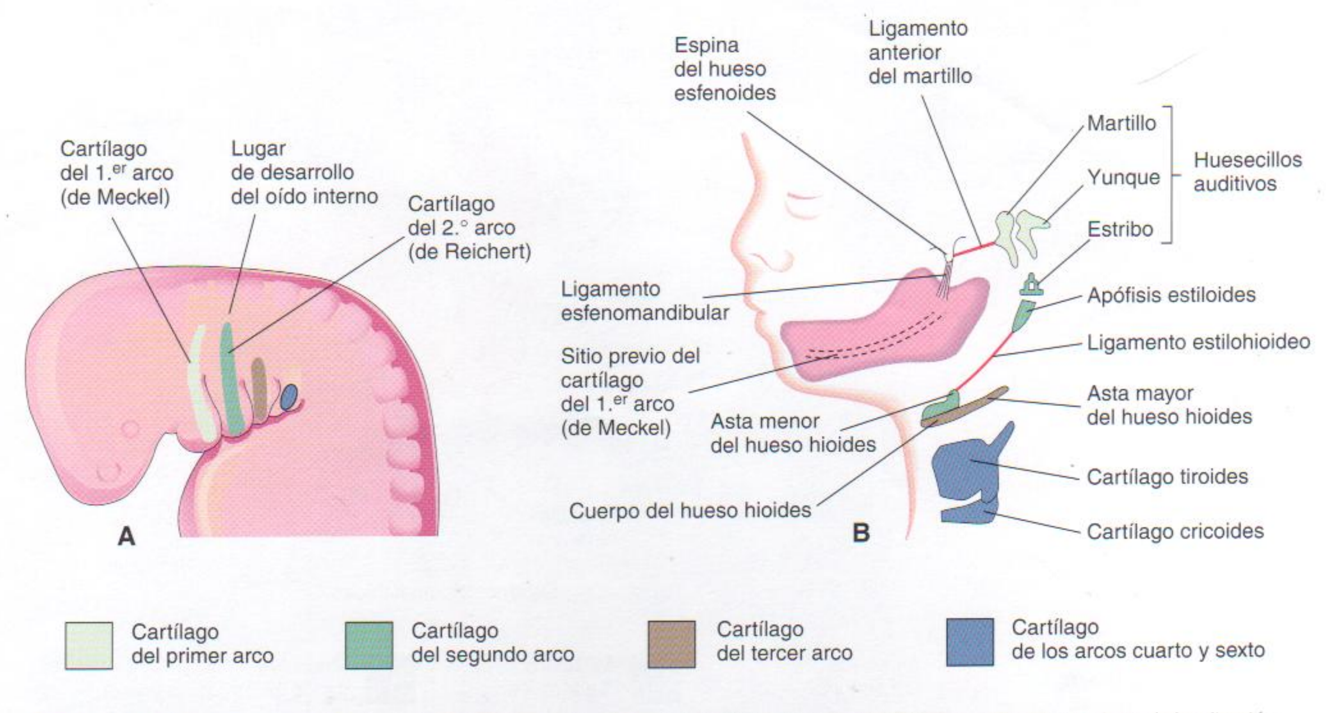


Figura 10 - 5. *A,* Esquema lateral de las regiones torácica, de la cabeza y el cuello de un embrión de cuatro semanas que ilustra la localización de los cartílagos en los arcos faríngeos. *B,* Vista similar de un feto de 24 semanas que muestra los derivados adultos de los cartílagos del arco. Obsérvese que la mandíbula está formada por la osificación intramembranosa del tejido mesenquimatoso que rodea al cartílago del primer arco. Este cartílago actúa como una plantilla para el desarrollo de la mandíbula, pero no participa directamente en la formación de la misma. Algunas veces, la osificación del cartílago del segundo arco se puede extender desde la apófisis estiloides a lo largo del ligamento estilohioideo. Cuando ocurre, puede originar dolor en la región de la amígdala palatina.

Tabla 10-1. Estructuras derivadas de los componentes de los arcos faríngeos*

Arco	Nervio	Músculos	Estructuras esqueléticas	Ligamentos
Primero (mandibular)	Trigémino† (PC V)	Músculos de la masticación‡ Milohioideo y vientre anterior del digástrico Tensor del tímpano Tensor del velo del paladar	Martillo Yunque	Ligamento anterior del martillo Ligamento esfenomandibular
Segundo (hioideo)	Facial (PC VII)	Músculos de la expresión facial§ Estribo Estilohioideo Vientre posterior del digástrico	Estribo Apófisis estiloides Asta menor del hioides Parte superior del cuerpo del hueso hioides	Ligamento estilohioideo
Tercero	Glosofaríngeo (PC IX)	Estilofaríngeo	Asta mayor del hioides Parte inferior del cuerpo del hueso hioides	
Cuarto y sexto‖	Rama laríngea superior del vago (PC X) Rama laríngea recurrente del vago (PC X)	Cricotiroideo Elevador del velo del paladar Constrictores de la faringe Músculos intrínsecos de la laringe Músculos estriados del esófago	Cartílago tiroides Cartílago cricoides Cartílago aritenoides Cartílago corniculado Cartílago cuneiforme	

* Los derivados de las arterias del cayado aórtico se describen en el Capítulo 14.
† La división oftálmica del PC V no inerva ningún componente del arco faríngeo.
‡ Temporal, masetero, pterigoideos interno y externo.
§ Buccinador, auricular, frontal, cutáneo del cuello, orbiculares de los labios y orbiculares de los párpados.
‖ El quinto arco faríngeo suele estar ausente. Cuando existe, es rudimentario y no suele tener cartílago identificable. Los componentes cartilaginosos de los arcos cuarto y sexto se fusionan para formar los cartílagos de la laringe.

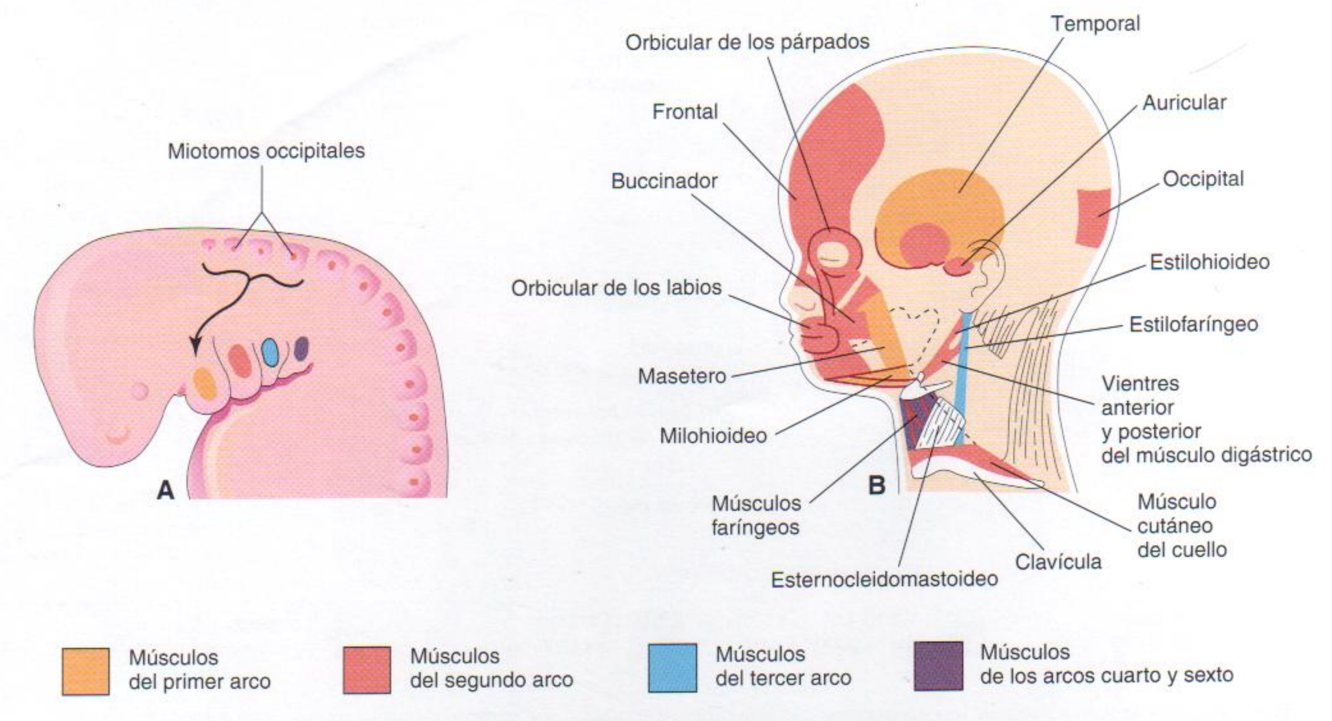


Figura 10 - 6. *A,* Vista lateral de las regiones torácica, de la cabeza y el cuello de un embrión de cuatro semanas que muestra los músculos derivados de los arcos faríngeos. La flecha señala la ruta que siguen los mioblastos desde los miotomos occipitales para formar la musculatura de la lengua. *B,* Esquema de disección de las regiones de la cabeza y el cuello de un feto de 20 semanas que muestra los músculos procedentes de los arcos faríngeos. Se han retirado partes de los músculos cutáneo del cuello y esternocleidomastoideo para mostrar los músculos más profundos. Obsérvese que los mioblastos del segundo arco migran desde el cuello hasta la cabeza, donde originan los músculos de la expresión facial. Estos músculos son inervados por el nervio facial (PC VII), el nervio del segundo arco faríngeo.

músculos de la expresión facial. La musculatura del *tercer arco faríngeo* da lugar al estilofaríngeo, mientras que la correspondiente al *cuarto arco* origina el cricotiroideo, el elevador del velo del paladar y los constrictores de la faringe. Finalmente, la musculatura del *sexto arco faríngeo* forma los músculos intrínsecos de la laringe.

Derivados de los nervios de los arcos faríngeos

Cada arco es inervado por su propio par craneal (PC). Los *componentes eferentes (branquiales) viscerales especiales* de los pares craneales inervan los músculos derivados de los arcos faríngeos (Figura 10-7; Tabla 10-1). Como el mesénquima de estos arcos contribuye a la formación de la dermis y las membranas mucosas de la cabeza y el cuello, estas áreas están inervadas por *nervios aferentes viscerales especiales*.

La piel de la cara es inervada por el quinto par craneal o **nervio trigémino** (PC V). Sin embargo, tan sólo sus dos ramas caudales (*maxilar* y *mandibular*) inervan los derivados del primer arco faríngeo (véase Figura 10-7*B*). El PC V constituye el principal nervio sensitivo de la cabeza y cuello y es el nervio motor de los músculos de la masticación (véase Tabla 10-1). Sus ramas sensitivas inervan la cara, los dientes y las mucosas de las cavidades nasales, paladar, boca y lengua (véase Figura 10-7*C*).

El séptimo par craneal o **nervio facial** (PC VII), el noveno par craneal o **nervio glosofaríngeo** (PC IX) y el décimo par craneal o **nervio vago** (PC X) inervan los arcos segundo, tercero y caudal (cuarto a sexto), respectivamente. El cuarto arco es inervado por la rama laríngea superior del nervio vago (PC X), mientras que el sexto recibe su rama laríngea recurrente. Los nervios del segundo a sexto arcos faríngeos tienen una escasa distribución cutánea (véase Figura 10-7*C*); no obstante, inervan las mucosas de la lengua, faringe y laringe.

Bolsas faríngeas

La faringe primitiva, derivada del intestino anterior, se ensancha en su extremo craneal, donde se une a la boca primitiva o *estomodeo* (véanse Figuras 10-3*A* y *B* y 10-4*B*), y se estrecha en su extremo caudal, donde se une al *esófago*. El endodermo de la faringe recubre las caras internas de los arcos faríngeos y pasa hacia unos divertículos en forma de globo, denominados **bolsas faríngeas** (véanse Figuras 10-1*H* a *J* y 10-3*B* y *C*). Los pares de bolsas se desarrollan en una secuencia craneocaudal entre los arcos. Por ejemplo, el primer par de bolsas se encuentra entre el primer y segundo arcos faríngeos. Hay cuatro pares bien definidos de bolsas faríngeas; el quinto par no existe o es rudimentario. El endodermo de las bolsas entra en contacto con el ectodermo de las hendiduras faríngeas y forma las *membranas faríngeas* de doble capa que separan las bolsas faríngeas de dichas hendiduras (véanse Figuras 10-1*H* y 10-3*C*).

Derivados de las bolsas faríngeas

El revestimiento endodérmico de las bolsas faríngeas origina órganos importantes de la cabeza y el cuello.

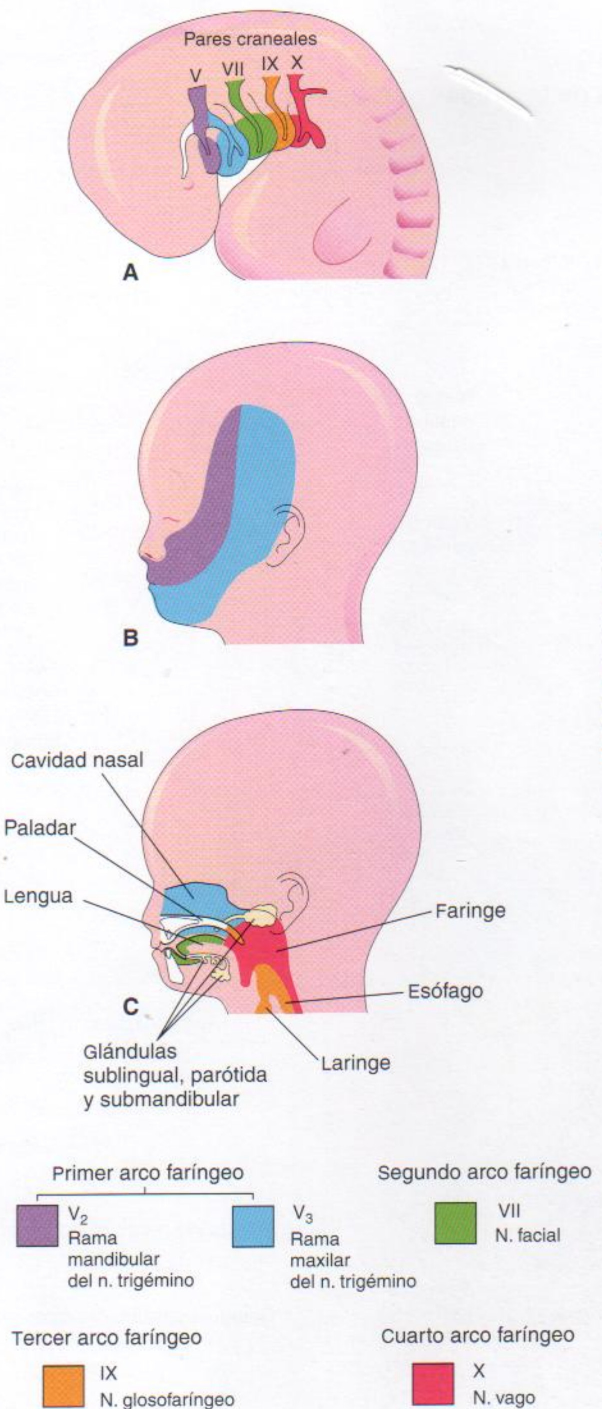


Figura 10 - 7. *A,* Vista lateral de las regiones torácica, de la cabeza y el cuello de un embrión de cuatro semanas que muestra los pares craneales que inervan los arcos faríngeos. *B,* Esquema de las regiones de la cabeza y el cuello de un feto de 20 semanas que muestra la distribución superficial de las dos ramas caudales del nervio del primer arco (PC V). *C,* Corte sagital de cabeza y cuello fetales que indica la distribución profunda de las fibras sensoriales de los nervios faríngeos hacia dientes y mucosa de lengua, faringe, cavidad nasal, paladar y laringe.

La primera bolsa faríngea

La primera bolsa faríngea se extiende hacia un **fondo de saco tubotimpánico** alargado (Figura 10-8*B*). La parte distal expandida de este fondo de saco entra en contacto con la primera hendidura faríngea, donde posteriormente participa en la formación de la **membrana timpánica** (tímpano). La cavidad del receso timpánico da lugar a la **cavidad timpánica** y el **antro mastoideo.** La conexión del fondo de saco tubotimpánico y la faringe se alarga gradualmente para formar la **trompa faringotimpánica** (trompa auditiva). En el Capítulo 19 se aportan más detalles acerca del oído en desarrollo.

La segunda bolsa faríngea

A pesar de que la segunda bolsa faríngea se oblitera mucho a medida que se desarrolla la **amígdala palatina,** una parte de la cavidad de esta bolsa permanece como **seno** o fosa **amigdalina** (Figuras 10-8*C* y 10-9). El endodermo de la

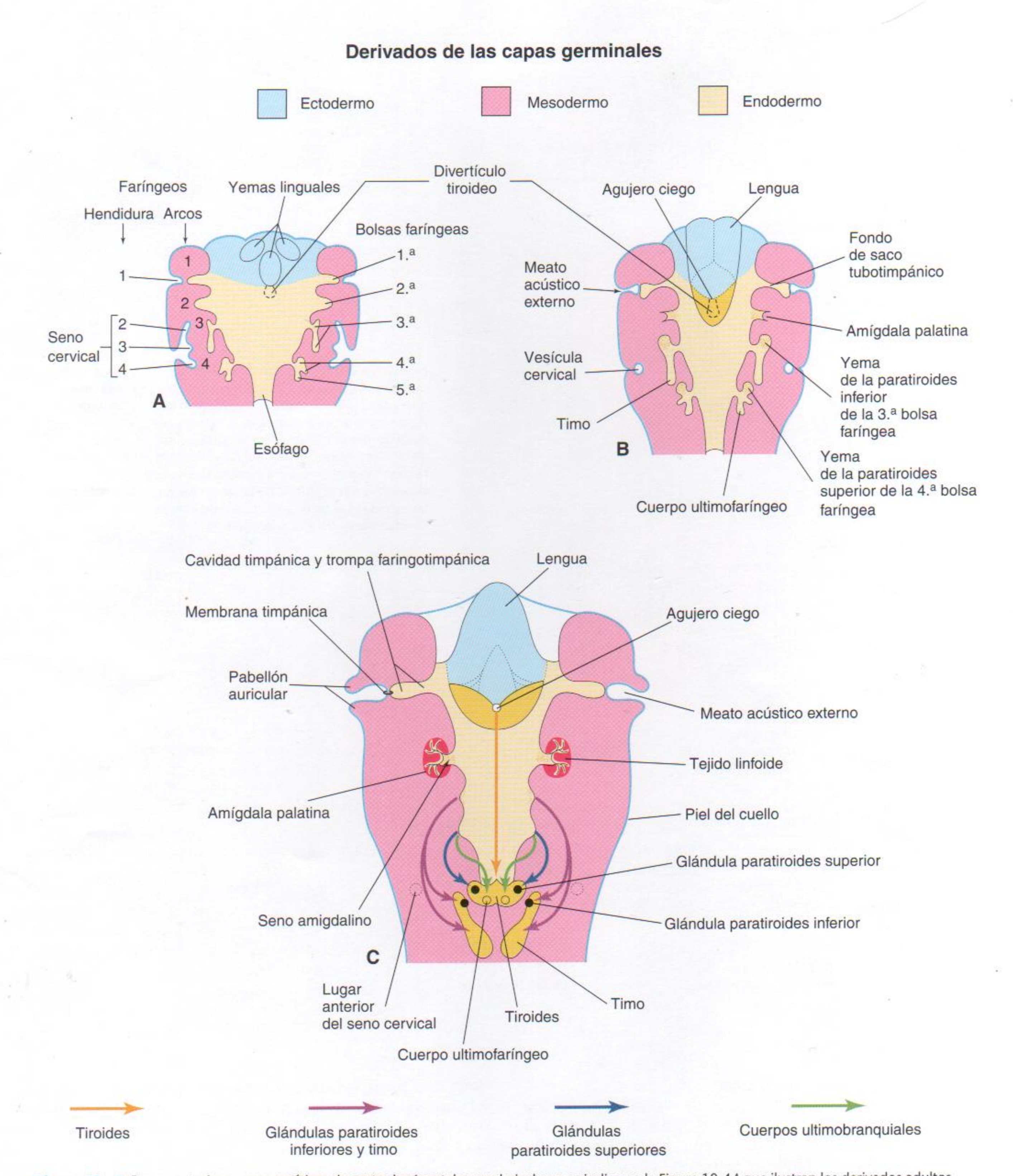


Figura 10 - 8. Representaciones esquemáticas de cortes horizontales en el nivel que se indica en la Figura 10-4*A* que ilustran los derivados adultos de las bolsas faríngeas. *A,* Cinco semanas. Obsérvese que el segundo arco faríngeo crece sobre el tercero y cuarto arcos, ocultando las hendiduras faríngeas segunda a cuarta en el seno cervical. *B,* Seis semanas. *C,* Siete semanas. Obsérvese la migración de timo, glándulas paratiroides y tiroides en desarrollo hacia el cuello.

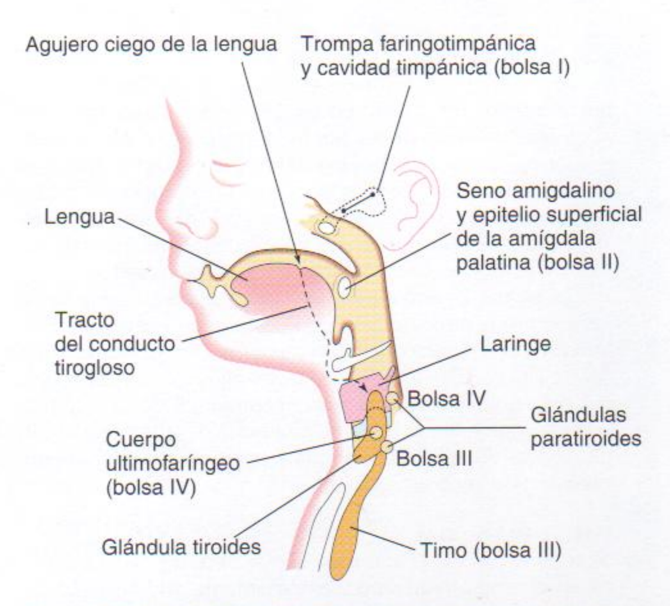


Figura 10 - 9. Esquema de un corte sagital de las regiones de cabeza, cuello y torácica superior de un feto de 20 semanas que muestra los derivados adultos de las bolsas faríngeas y el descenso de la glándula tiroides hacia el cuello.

segunda bolsa prolifera y crece hacia el mesénquima subyacente. Las partes centrales de estas yemas desaparecen y forman criptas (depresiones en forma de fosa). El endodermo de la bolsa origina el epitelio superficial y el revestimiento de las **criptas amigdalinas.** Hacia las 20 semanas, el mesénquima situado alrededor de las criptas se diferencia en tejido linfoide, que enseguida se organiza en los **nódulos linfáticos** de la amígdala palatina.

La tercera bolsa faríngea

La tercera bolsa faríngea se expande y desarrolla como una parte bulbar dorsal sólida y una ventral alargada y hueca (véase Figura 10-8*B*). Su conexión con la faringe se reduce a un conducto estrecho que degenera pronto. Hacia la sexta semana, el epitelio de la parte bulbar dorsal comienza a diferenciarse en una **glándula paratiroides inferior.** El epitelio de las porciones ventrales alargadas del tercer par de bolsas prolifera y oblitera las cavidades. Estos primordios bilaterales del timo entran en contacto en el plano medio para formar el **timo,** que desciende hacia el mediastino superior (parte superior del septo medio del tórax). La forma bilobular de este órgano linfático encapsulado se mantiene toda la vida, cada lóbulo posee su propia irrigación sanguínea, drenaje linfático e inervación. Los primordios del timo y las glándulas paratiroides pierden sus conexiones con la faringe y migran hacia el cuello. Posteriormente, las glándulas paratiroides se separan del timo y se sitúan en la superficie dorsal de la glándula tiroides (véanse Figuras 10-8*C* y 10-9).

Histogenia del timo. Este órgano linfoide primario se desarrolla a partir de células epiteliales procedentes del endodermo del tercer par de bolsas faríngeas y del mesénquima hacia el cual crecen los tubos epiteliales. Los tubos se transforman pronto en cordones sólidos que proliferan y originan ramificacones laterales. Cada ramificación lateral se convierte en el núcleo de un lobulillo del timo. Algunas células de los cordones epiteliales se organizan alrededor de un punto central, formando grupos pequeños de células denominadas **corpúsculos tímicos** (corpúsculos de Hassall). Otras células de estos cordones se separan, pero mantienen las conexiones entre ellas para formar un *retículo epitelial*. El mesénquima situado entre los cordones epiteliales origina tabiques incompletos delgados entre los lobulillos. Pronto aparecen **linfocitos** y llenan los intersticios entre las células epiteliales. Los linfocitos provienen de **células madre hematopoyéticas.**

El primordio tímico está rodeado de una capa delgada de mesénquima que resulta esencial para su desarrollo. Este mesénquima, así como ciertas células epiteliales del timo y una célula muscular especial de la médula del órgano, derivan de las *células de la cresta neural.* El crecimiento y desarrollo del timo no ha finalizado al nacer. Se trata de un órgano relativamente grande durante el período prenatal y se puede extender a través del estrecho torácico superior hacia la base del cuello. Cuando se alcanza la pubertad, el tamaño relativo del timo comienza a disminuir (es decir, sufre una involución). En la edad adulta, con frecuencia apenas es reconocible debido a la grasa que infiltra la corteza de la glándula; no obstante, aún es funcional e importante para conservar la salud. Además de secretar hormonas tímicas, el timo adulto sensibiliza a los timocitos antes de liberarlos hacia la periferia.

La cuarta bolsa faríngea

Esta bolsa también se expande en dos porciones, una bulbar dorsal y otra ventral alargada (véanse Figuras 10-8 y 10-9). Su conexión con la faringe se reduce a un conducto estrecho que degenera enseguida. Hacia la sexta semana, cada porción dorsal da lugar a una **glándula paratiroides superior,** que se halla en la superficie dorsal del tiroides. Como se ha descrito, las glándulas paratiroides procedentes de la tercera bolsa descienden con el timo y adquieren una posición más inferior que las glándulas paratiroides derivadas de la cuarta bolsa, lo que explica que las paratiroides derivadas de la tercera bolsa sean más inferiores (véase Figura 10-9).

Histogenia de las glándulas paratiroides. El epitelio de las porciones dorsales de la tercera y cuarta bolsas prolifera durante la quinta semana y forma pequeños nódulos en la cara dorsal de cada bolsa. Pronto se registra un crecimiento de mesénquima vascular hacia estos nódulos que da lugar a una red capilar. Las **células principales** se diferencian durante el período embrionario y se cree que se vuelven activas desde el punto de vista funcional en la regulación del metabolismo fetal del calcio. Las **células oxífilas** se diferencian entre cinco y siete años después del nacimiento.

La porción ventral alargada de cada cuarta bolsa se desarrolla para originar un **cuerpo ultimofaríngeo** que recibe este nombre al tratarse de la última serie de estructuras derivadas de las bolsas faríngeas. El cuerpo ultimofaríngeo (ultimobranquial) se fusiona con la glándula tiroides y sus células se diseminan dentro de ella, dando lugar a las **células parafoliculares** de la glándula tiroides; también se denominan **células C** para indicar que producen *calcitonina*, una hormona implicada en la regulación de la concentración normal de calcio en los líquidos corporales. Las *células C se diferencian a partir de las células de la cresta neural*

que migran de los arcos faríngeos hacia el cuarto par de bolsas faríngeas.

La quinta bolsa faríngea

Cuando se desarrolla, esta bolsa rudimentaria forma parte de la cuarta bolsa faríngea y participa en la formación del cuerpo ultimofaríngeo.

Hendiduras faríngeas

Las regiones de la cabeza y el cuello de embriones humanos presentan cuatro hendiduras faríngeas (surcos) a cada lado durante la cuarta y quinta semanas (véanse Figuras 10-1*B* a *D* y 10-2). Estas hendiduras separan externamente los arcos faríngeos. Solamente un par de surcos realiza una contribución a las estructuras posnatales; el primer par se mantiene como el **meato acústico externo** (véase Figura 10-8*C*). El resto de los surcos se sitúa en una depresión a modo de hendidura, el **seno cervical,** y normalmente se oblitera con el seno a medida que avanza el desarrollo del cuello (véase Figura 10-4*B*, *D* y *F*).

Membranas faríngeas

Las membranas faríngeas aparecen en el suelo de las hendiduras faríngeas (véanse Figuras 10-1*H* y 10-3*C*). Estas membranas se forman en las regiones donde los epitelios de las hendiduras y las bolsas se aproximan entre sí. El mesénquima separa pronto el endodermo de las bolsas y el ectodermo de las hendiduras. Tan sólo un par de membranas contribuyen a la formación de estructuras adultas; *la primera membrana faríngea, junto con la capa acompañante de mesénquima, se convierte en la* **membrana timpánica** (véase Figura 10-8*C*).

Anomalías de la cabeza y el cuello

La mayoría de las anomalías congénitas de la cabeza y el cuello se originan durante la transformación del aparato faríngeo en estructuras adultas. La mayoría de las malformaciones representan restos del aparato faríngeo que normalmente desaparecen a medida que se desarrollan las estructuras adultas.

Senos y quistes auriculares congénitos

Por lo general, aparecen senos (depresiones) y quistes auriculares pequeños en un área triangular de la piel delante de la aurícula del oído externo (Figura 10-10*F*); sin embargo, se pueden encontrar en otras localizaciones alrededor de la aurícula o en su lóbulo (lóbulo de la oreja). Aunque algunos senos y quistes son remanentes del primer surco faríngeo, otros representan pliegues ectodérmicos secuestrados durante la formación de la aurícula a partir de los montículos auriculares (tumefacciones que forma la aurícula). Estos senos y quistes se clasifican como anomalías menores que carecen de consecuencias médicas de gravedad.

Senos branquiales

Los senos branquiales externos son poco frecuentes y casi todos los que se abren de forma externa en la cara lateral del cuello provienen de la falta de obliteración del segundo surco faríngeo y el seno cervical (Figuras 10-10*D* y 10-11*A* y *B*). Habitualmente, el seno se suele abrir a lo largo del borde anterior del músculo esternocleidomastoideo en el tercio inferior del cuello. En un 5% de los casos aparecen anomalías del resto de los surcos faríngeos (primero, tercero o cuarto). Los **senos branquiales externos** se detectan con frecuencia durante la lactancia por la exudación de material mucoso a su través (véase Figura 10-11*A*). Estos *senos cervicales laterales* son bilaterales en alrededor del 10% de los casos y se asocian comúnmente a senos auriculares.

Los **senos branquiales internos** se abren en la faringe y son muy poco frecuentes. Puesto que generalmente se abren en el seno amigdalino o cerca del arco palatofaríngeo (véase Figura 10-10*D* y *F*), casi todos ellos son consecuencia del mantenimiento de la porción proximal de la segunda bolsa faríngea. Por lo general, esta bolsa desaparece a medida que se desarrolla la amígdala palatina y su remanente normal es el seno amigdalino.

Fístula branquial

Se trata de un canal anómalo que se abre de manera interna en el seno amigdalino y externamente en la cara lateral del cuello y procede de la persistencia de partes del segundo surco faríngeo y la segunda bolsa faríngea (véanse Figuras 10-10*E* y *F* y 10-11*B*). La fístula asciende desde su abertura en el cuello a través del tejido subcutáneo y músculo cutáneo del cuello hasta alcanzar la vaina carotídea. A continuación, la fístula pasa entre las arterias carótidas interna y externa y se abre en el seno amigdalino.

Fístula del seno piriforme

Se cree que una fístula del seno piriforme es consecuencia de la persistencia de restos del cuerpo ultimofaríngeo; la fístula sigue la ruta de migración de este cuerpo embrionario hasta la glándula tiroides (véase Figura 10-8*C*).

Quistes branquiales

El tercero y cuarto arcos faríngeos se hallan enterrados en el *seno cervical* (véase Figura 10-10*B*). Los restos de estas partes del seno cervical o segundo surco faríngeo pueden permanecer y formar un quiste esférico o alargado (véase Figura 10-10*F*). A pesar de que pueden estar asociados a senos branquiales y drenar a través de ellos, los quistes branquiales se encuentran con frecuencia libres en el cuello inmediatamente debajo del ángulo de la mandíbula. No obstante, se pueden desarrollar en cualquier punto a lo largo del borde anterior del músculo esternocleidomastoideo. Frecuentemente, los quistes branquiales no se manifiestan hasta finales de la niñez o principios de la edad adulta, cuando producen una tumefacción indolora de crecimiento lento en el cuello (Figura 10-12). Los quistes aumentan de tamaño por la acumulación de líquido y residuos celulares derivados de la descamación de sus revestimientos epiteliales (Figura 10-13). También se han observado quistes branquiales en las glándulas paratiroides.

Vestigios branquiales

Normalmente, los cartílagos faríngeos desaparecen, salvo las porciones que forman ligamentos o huesos; sin embargo, en algunos casos poco frecuentes aparecen restos cartilaginosos u óseos del cartílago de los arcos faríngeos bajo la piel de los lados del cuello (Figura 10-4). Suelen situarse anteriores al tercio inferior del músculo esternocleidomastoideo (véase Figura 10-10*F*).

Síndrome del primer arco

El desarrollo anómalo de los componentes del primer arco faríngeo comporta diversas anomalías congénitas de los

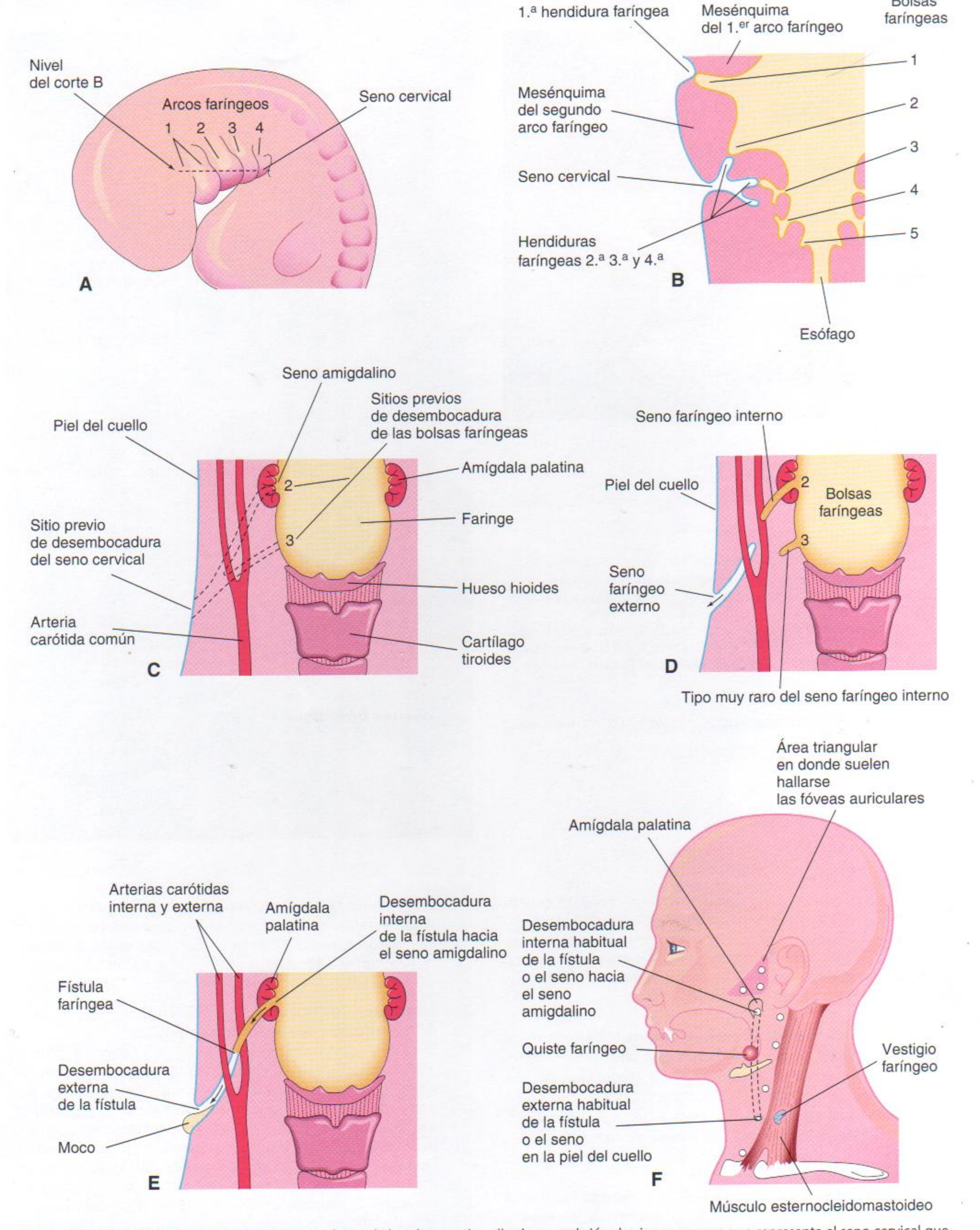
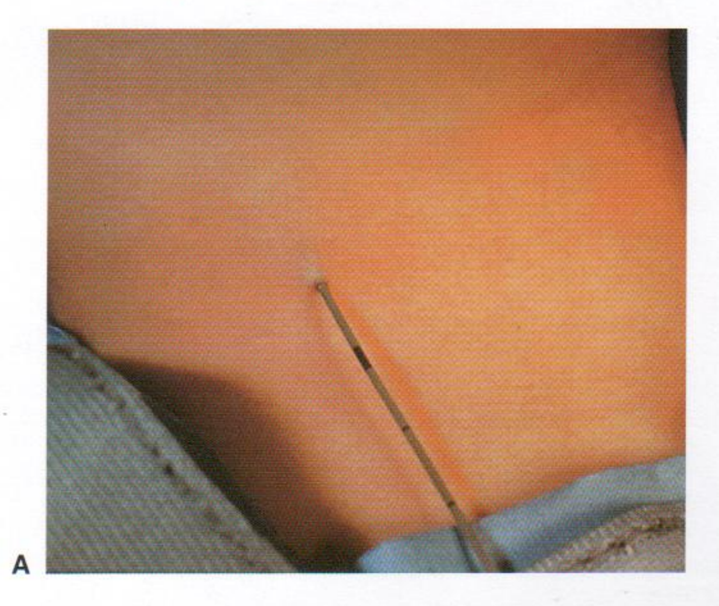


Figura 10 - 10. *A,* Vista lateral de las regiones torácica, de la cabeza y el cuello de un embrión de cinco semanas que representa el seno cervical que aparece normalmente en esta etapa. *B,* Sección horizontal del embrión al nivel de *A,* que ilustra la relación del seno cervical con los arcos y bolsas faríngeas. *C,* Diagrama de regiones faríngea y del cuello del adulto que indica las localizaciones previas de aberturas del seno cervical y bolsas faríngeas. Las líneas punteadas indican el posible trayecto de las fístulas faríngeas. *D,* Esquema similar que muestra las bases embriológicas de diversos tipos de senos faríngeos. *E,* Dibujo de una fístula faríngea consecuencia de la persistencia de partes del segundo surco faríngeo y segunda bolsa faríngea. *F,* Dibujo que muestra los sitios posibles de quistes faríngeos y aberturas de senos y fístulas faríngeos. También se ilustra un vestigio faríngeo (véase también Figura 10-14).



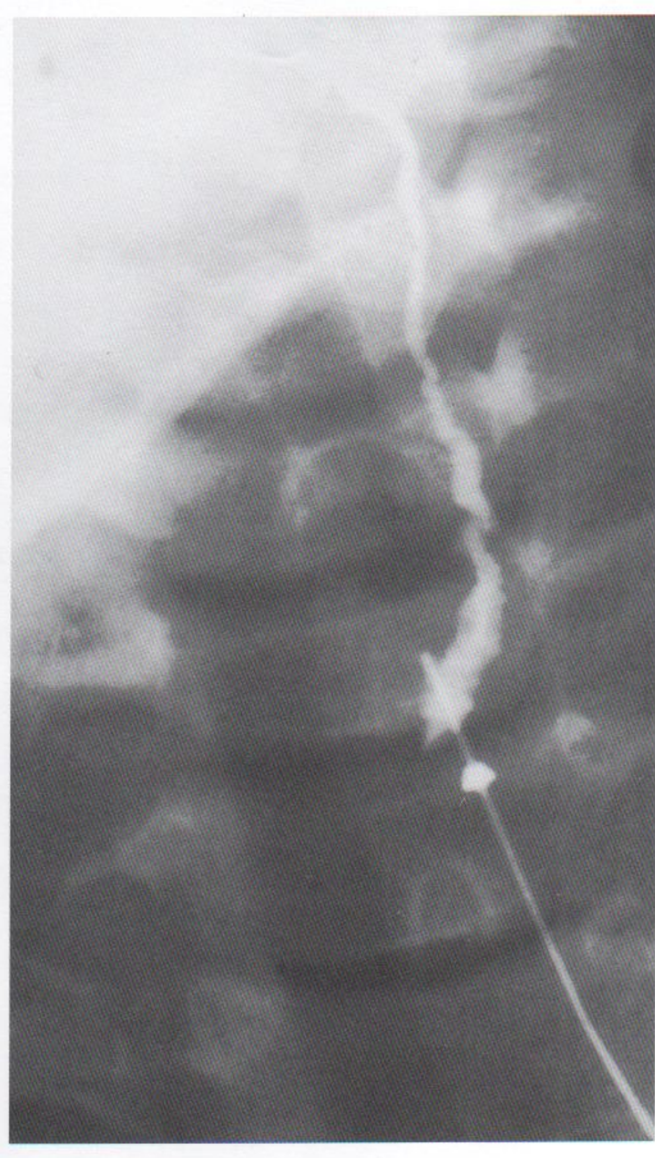


Figura 10 - 11. *A,* Fotografía del cuello de un niño que muestra la inserción de un catéter en la abertura externa de un seno faríngeo. El catéter permite definir la longitud de la vía, lo que facilita su resección quirúrgica. *B,* Fistulograma de una fístula faríngea completa. La radiografía se realiza tras inyectar un medio de contraste que muestra el recorrido de la fístula a través del cuello. (Cortesía del Dr. Pierre Soucy, Division of Paediatric Surgery, Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Canadá.)

ojos, oídos, mandíbula y paladar, que en conjunto constituyen el síndrome del primer arco (Figura 10-15). Se piensa que este síndrome es consecuencia de la migración insuficiente de las células de la cresta neural hacia el primer arco durante la cuarta semana. *Existen dos manifestaciones principales del síndrome del primer arco:*

- En el **síndrome de Treacher Collins** (disóstosis mandibulofacial), producido por un gen autosómico dominante, se produce hipoplasia malar (reducción del desarrollo de los huesos cigomáticos de la cara) con hendiduras palpebrales inclinadas hacia abajo, malformaciones de los párpados inferiores, deformación de los oídos externos y, en ocasiones, anomalías de los oídos medio e interno.
- En el **síndrome de Pierre Robin** se detecta hipoplasia mandibular, paladar hendido y anomalías de ojos y oídos. Muchos casos de este síndrome son esporádicos, aunque algunos parecen tener un componente genético. En el *complejo morfogenético de Robin,* el defecto inicial es una mandíbula pequeña (micrognatia), que origina un desplazamiento posterior de la lengua y obstrucción hasta el cierre total de los procesos palatinos del maxilar superior y paladar hendido bilateral (véanse Figuras 10-37 y 10-40).

Síndrome de DiGeorge: aplasia tímica y ausencia de glándulas paratiroides congénitas

Los niños que presentan estas anomalías nacen sin timo ni glándulas paratiroides; en algunos casos se ha encontrado tejido glandular ectópico. La patología se caracteriza por *hipoparatiroidismo congénito,* aumento de la susceptibilidad a infecciones, anomalías de la boca (filtrum labial acortado [malformación de boca de pescado]), orejas de implantación baja hendidas, hendiduras nasales, *hipoplasia tiroidea* y anomalías cardíacas (defectos del cayado de la aorta y del corazón). El *síndrome de DiGeorge* se produce debido a una falta de diferenciación de las bolsas faríngeas tercera y cuarta en el timo y glándulas paratiroides. Las anomalías faciales se deben fundamentalmente al desarrollo anómalo de los componentes del primer arco debido a la ausencia de contribución de la cresta neural. En la mayoría de los casos de

este síndrome hay una microdeleción de la región *q11.2* del cromosoma 22.

Tejido tímico accesorio

Puede mantenerse una masa aislada de tejido tímico en el cuello, frecuentemente en las proximidades de la glándula paratiroides inferior (Figura 10-16). Este tejido se suelta del timo en desarrollo a medida que migra en sentido caudal hacia el cuello.

Variaciones del timo

Se producen variaciones de la forma del timo, pero no tienen relevancia clínica. Pueden mostrar cordones delgados o prolongaciones hacia cada lado del cuello, en posición anterolateral con respecto a la tráquea. Estas prolongaciones pueden estar conectadas a las glándulas paratiroides inferiores a través de cordones fibrosos.

Glándulas paratiroides ectópicas

La localización de las glándulas paratiroides es muy variable. Se pueden hallar en cualquier punto en la cercanía o dentro de la glándula tiroides o el timo. Las glándulas superiores poseen una posición más constante que las inferiores. Ocasionalmente, se puede producir un error en el descenso de una glándula paratiroides inferior, que permanece cerca de la bifurcación de la arteria carótida común. En otros casos, puede acompañar al timo hacia el tórax.

Número anómalo de glándulas paratiroides

Rara vez se detectan más de cuatro glándulas paratiroides. Las glándulas paratiroides supernumerarias provienen probablemente de la división de los primordios de las glándulas originales. La ausencia de una glándula paratiroides es consecuencia de la falta de diferenciación de uno de los primordios o bien de la atrofia de una glándula en etapas iniciales del desarrollo.

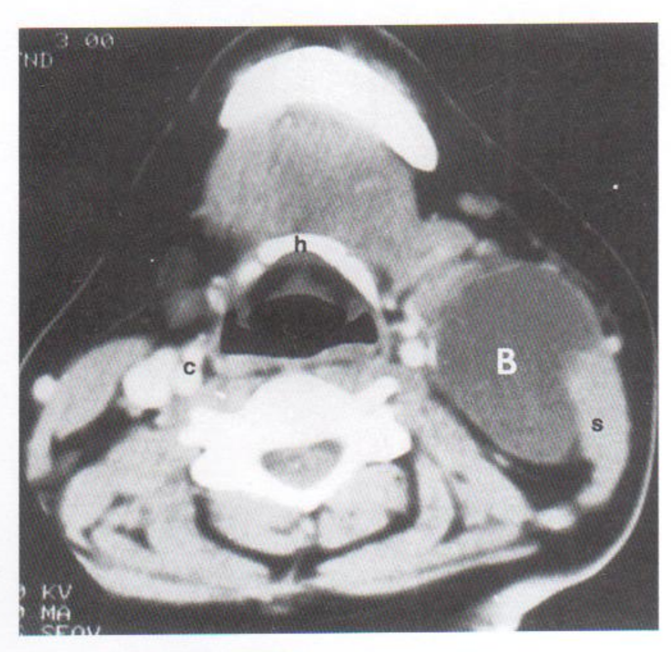


Figura 10 - 13. Quiste branquial (B). Imagen de tomografía computarizada (TC) de la región del cuello de una mujer que presentaba un «bulto» en el cuello similar a la que se muestra en la Figura 10-12. El quiste de densidad baja es anterior al músculo esternocleidomastoideo derecho (s) a nivel del hueso hioides (h). Se muestra el aspecto normal de la vaina carotídea (c) para comparar con la vaina comprimida en el lado derecho. (Tomado de McNab T, McLennan MK, Margolis M: Radiology rounds. *Can Fam Physician* 41:1673, 1995.)

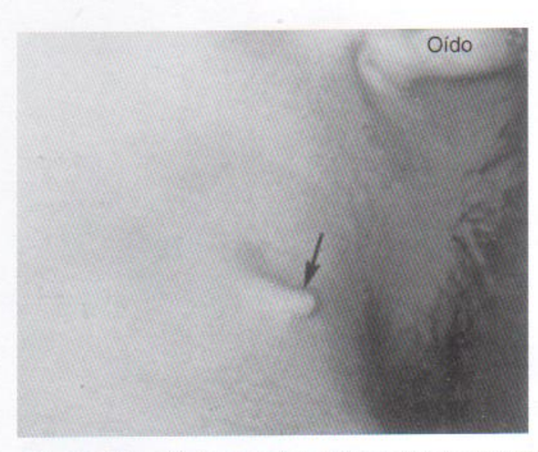


Figura 10 - 14. Fotografía de un vestigio faríngeo cartilaginoso bajo la piel del cuello de un niño. (Tomado de Raffensperger JG: *Swenson's Pediatric Surgery*, 5.ª ed. 1990. Cortesía de Appleton-Century Crofts.)

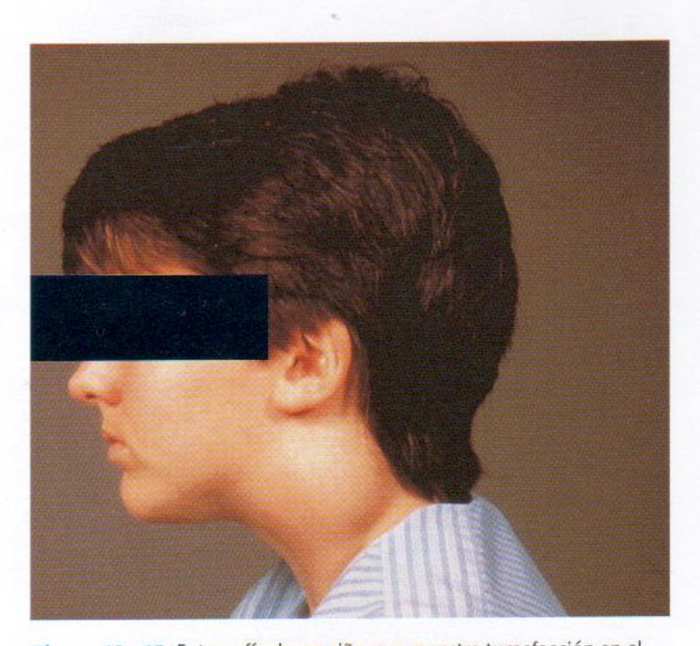


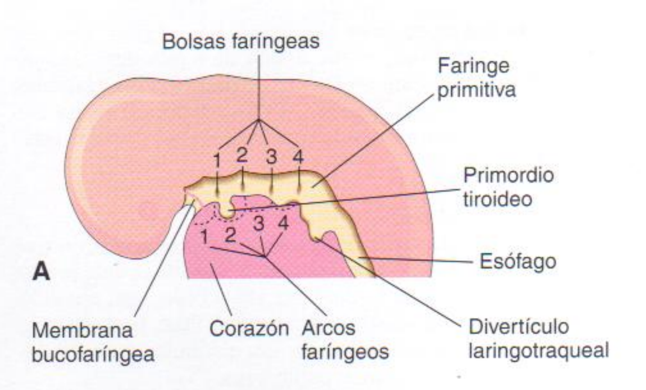
Figura 10 - 12. Fotografía de un niño que muestra tumefacción en el cuello producida por un quiste faríngeo. (Cortesía del Dr. Pierre Soucy, Division of Paediatric Surgery, Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Canadá.) Los quistes faríngeos se encuentran con frecuencia inmediatamente debajo del ángulo de la mandíbula o pueden aparecer en cualquier parte a lo largo del borde anterior del músculo esternocleidomastoideo, como en este caso.

Desarrollo de la glándula tiroides

La glándula tiroides es la primera glándula endocrina que se desarrolla en el embrión. Comienza a formarse unos 24 días después de la fecundación a partir de un engrosamiento endodérmico medial en el suelo de la faringe primitiva (Figura 10-17). Este engrosamiento origina pronto una pequeña evaginación o **primordio tiroideo.** A medida que crecen el embrión y la lengua, la glándula tiroides en desarrollo desciende hacia el cuello y pasa por delante del hueso hioides y los cartílagos laríngeos en desarrollo. Durante



Figura 10 - 15. Fotografía de un lactante con síndrome del primer arco, un patrón de anomalías consecuencia de la migración insuficiente de células de la cresta neural hacia el primer arco faríngeo. Obsérvese lo siguiente: oreja deformada, apéndice preauricular, defecto en la mejilla entre el pabellón auricular y la boca, hipoplasia de la mandíbula y macrostomía (boca grande).



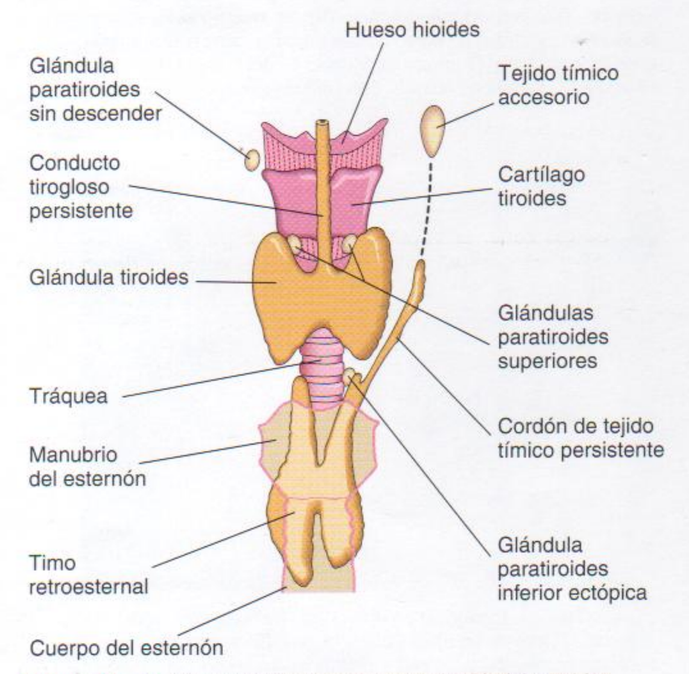
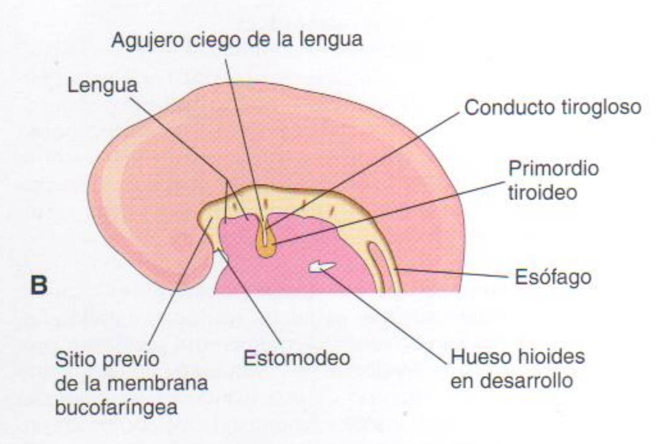


Figura 10 - 16. Dibujo en el plano anterior de la glándula tiroides, timo y glándulas paratiroides que ilustra las distintas anomalías congénitas que pueden suceder.



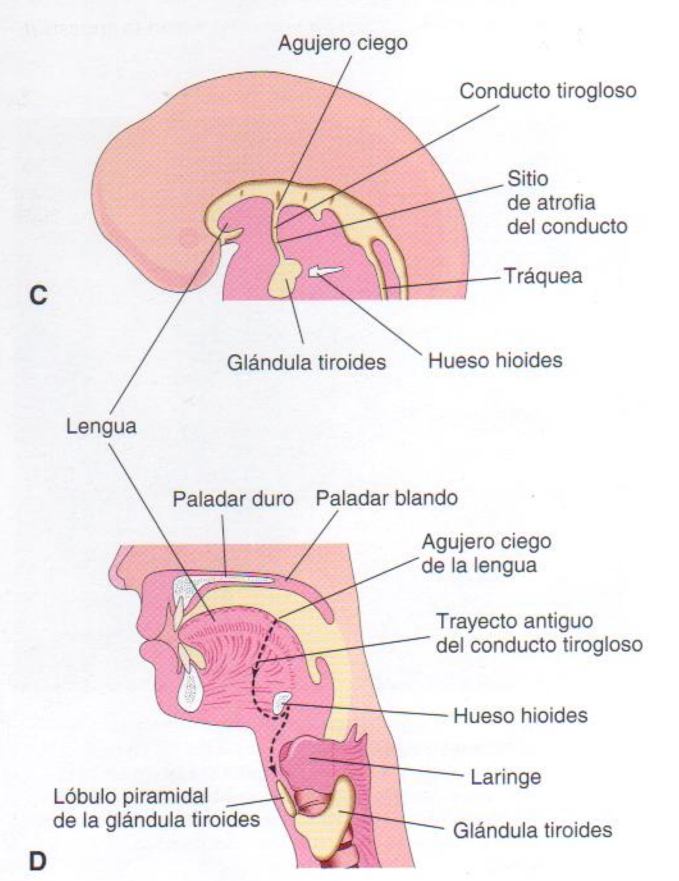


Figura 10 - 17. Desarrollo de la glándula tiroides. *A, B* y *C,* Esquemas de cortes sagitales de las regiones de cabeza y cuello de embriones de cuatro, cinco y seis semanas, respectivamente, que ilustran etapas sucesivas del desarrollo de la glándula tiroides. *D,* Corte similar de cabeza y cuello de un adulto que señala la trayectoria que sigue la glándula tiroides durante su descenso embrionario (se indica por el trayecto previo del conducto tirogloso).

un período de tiempo corto, la glándula tiroides está conectada a la lengua a través de un tubo estrecho, el **conducto tirogloso** (véase Figura 10-17*B* y *C*).

Al principio, el primordio tiroideo es hueco, pero enseguida se hace sólido y se divide en lóbulos derecho e izquierdo conectados a través del **istmo de la glándula tiroides** (Figura 10-18), que se halla en posición anterior respecto a los anillos traqueales segundo y tercero en desarrollo. Hacia las siete semanas, la glándula tiroides ha asumido su forma definitiva y ha alcanzado generalmente su posición final en el cuello (véase Figura 10-17*D*). Para entonces, el conducto tirogloso suele haber degenerado y desaparecido. Su orificio proximal perdura como una depresión ciega en la lengua, el **agujero ciego de la lengua.** En alrededor de un 50% de las personas existe un lóbulo piramidal dirigido hacia arriba desde el istmo. El **lóbulo piramidal** puede estar unido al hueso hioides por medio de tejido fibroso o músculo liso (el *elevador de la glándula tiroides*). Un lóbulo piramidal y el músculo liso asociado representan una porción persistente del extremo distal del conducto tirogloso (véase Figura 10-18).

Histogenia de la glándula tiroides

El primordio tiroideo consta de una masa sólida de células endodérmicas. Esta agregación celular se rompe posteriormente y da lugar a una red de cordones epiteliales a medida que es invadido por el mesénquima vascular circundante. Al alcanzar la décima semana, los cordones se han dividido en pequeños grupos celulares. Pronto aparece una luz en cada grupo celular y las células se organizan en una única capa alrededor de ésta. Durante la semana undécima comienza a aparecer coloide en dichas estructuras, denominadas **folículos tiroideos;** posteriormente se puede demostrar la *concentración de yodo*, así como la *síntesis de hormonas tiroideas*.

Hipotiroidismo congénito

La causa principal del hipotiroidismo congénito es una alteración del desarrollo de la glándula tiroides, más que causas centrales relacionadas con el eje hipotálamo-hipofisario.

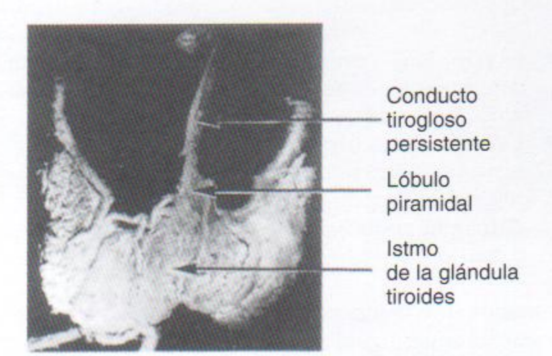


Figura 10 - 18. Fotografía de la superficie anterior de una glándula tiroides de adulto disecada que muestra la persistencia del conducto tirogloso. Obsérvese el lóbulo piramidal que asciende del borde superior del istmo y representa una porción persistente del extremo inferior del conducto tirogloso.

Senos y quistes del conducto tirogloso

Se pueden formar quistes en cualquier parte del recorrido del conducto tirogloso durante el descenso de la glándula tiroides primordial desde la lengua (Figura 10-19). Normalmente, el conducto tirogloso se atrofia y desaparece, pero puede persistir un resto y formar un quiste en la lengua o en la parte anterior del cuello, habitualmente en posición inmediatamente inferior al hueso hioides (Figura 10-20). La mayoría de estos quistes se observan hacia los cinco años de edad. A menos que las lesiones se infecten, casi todas son asintomáticas. La tumefacción producida por un *quiste del conducto tirogloso* suele evolucionar como una masa móvil, con aumento de tamaño gradual e indoloro (Figura 10-21). Es posible que el quiste contenga a veces cierta cantidad de tejido tiroideo. Después de la infección se produce una perforación de la piel, formando un **seno del conducto tirogloso** que habitualmente se abre en el plano medio del cuello, delante de los cartílagos laríngeos (véase Figura 10-19*A*).

Glándula tiroides ectópica

Una glándula tiroides ectópica es una anomalía congénita poco frecuente que se localiza habitualmente a lo largo de la ruta normal de su descenso desde la lengua (véase Figura 10-17C). El **tejido tiroideo lingual** constituye el tejido tiroideo ectópico más común; se encuentran masas tiroides intralinguales en hasta el 10% de las autopsias, aunque sólo poseen relevancia clínica en 1 de 4.000 individuos con enfermedad de la glándula tiroides. El descenso incompleto de la glándula tiroides comporta la aparición de la **glándula tiroides sublingual** en la parte alta del cuello o inmediatamente por debajo del hueso hioides (Figuras 10-22 y 10-23). Por lo general, la glándula tiroides sublingual ectópica en el cuello representa el único tejido tiroideo presente en esa zona. Es importante desde el punto de vista clínico diferenciar entre una glándula tiroides ectópica de un quiste del conducto tirogloso o una glándula tiroides accesoria con el fin de evitar la *extirpación quirúrgica inadvertida de la glándula tiroides*. Es posible que éste sea el único tejido tiroideo existente. Si no se diferencia, se podría hacer que el individuo dependiese permanentemente de medicación tiroidea.

Tejido tiroideo accesorio

El tejido tiroideo accesorio también puede hallarse en el timo por debajo de la glándula tiroides. A pesar de que este tejido puede ser funcional, con frecuencia su tamaño es insuficiente para mantener la función normal si se extirpa la glándula tiroides. Asimismo, este *tejido tiroides accesorio* puede aparecer en el cuello a un lado del cartílago tiroideo. Normalmente se encuentra en el músculo tirohioideo. Procede de remanentes del conducto tirogloso.

Agenesia de la glándula tiroides

La ausencia de la glándula tiroides, o de uno de sus lóbulos, constituye una anomalía poco común. En casos de hemiagenesia tiroidea (falta unilateral de formación), el lóbulo izquierdo suele estar ausente con mayor frecuencia.

Desarrollo de la lengua

Hacia el final de la cuarta semana aparece una elevación medial triangular en el suelo de la faringe primitiva, en

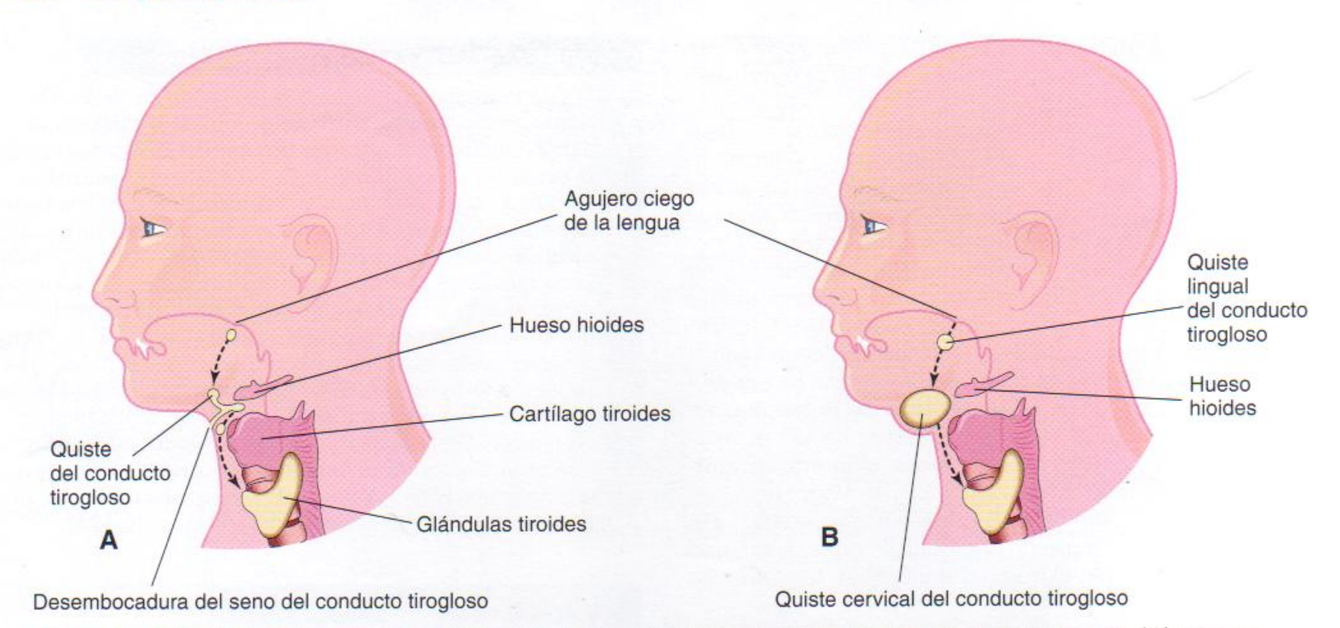


Figura 10 - 19. *A*, Diagrama de cabeza y cuello que muestra la posible localización de los quistes del conducto tirogloso. También aparece un seno del conducto tirogloso. La *línea punteada* señala la trayectoria que sigue el conducto tirogloso durante el descenso de la glándula tiroides en desarrollo desde el agujero ciego hasta su posición final en la parte anterior del cuello. *B*, Dibujo similar que muestra quistes linguales y cervicales del conducto tirogloso. Casi todos los quistes tiroglosos se localizan justo por debajo del hueso hioides.

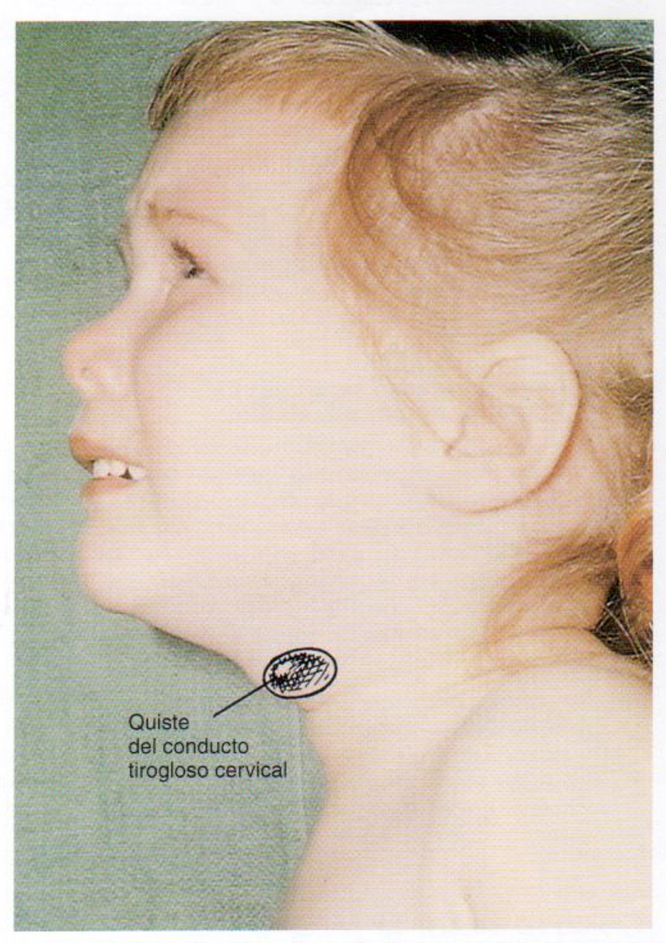


Figura 10 - 20. Quiste del conducto tirogloso característico en una niña. La masa firme redonda (indicada por el dibujo) produce una tumefacción en el plano medio del cuello justo debajo del hueso hioides.

posición rostral respecto al agujero ciego lingual (Figura 10-24*A*). Esta tumefacción denominada **yema medial de la lengua** (tubérculo impar), constituye la primera indicación del desarrollo de la lengua. Pronto se desarrollan dos **yemas distales de la lengua** (tumefacciones linguales laterales) ovales a cada lado de la yema medial. Estas tres yemas linguales provienen de la proliferación del mesénquima de las partes ventromediales del primer par de arcos faríngeos. Las yemas distales de la lengua aumentan rápidamente de tamaño, se fusionan entre sí y sobrepasan a la yema medial. *Las yemas distales de la lengua fusionadas forman los dos tercios anteriores (parte bucal) de la lengua* (véase Figura 10-24*C*). Un surco medio, el **surco medio de la lengua,** indica la fusión de estas yemas; internamente lo hace el *tabique lingual* fibroso. La yema medial de la lengua no forma ninguna porción reconocible de la lengua en el adulto.

La formación del tercio posterior (parte faríngea) de la lengua se indica por dos elevaciones que aparecen en posición caudal respecto al agujero ciego (véase Figura 10-24*A*):

- La **cópula** (L., unión o nudo) se forma mediante fusión de las porciones ventromediales del segundo par de arcos faríngeos.
- La **eminencia hipofaríngea** (eminencia hipobranquial) se desarrolla en posición caudal respecto a la cópula a partir del mesénquima en las porciones ventrolaterales de los pares de arcos tercero y cuarto.

A medida que la lengua se desarrolla, la eminencia hipofaríngea sobrepasa gradualmente a la cópula, que acaba por desaparecer (véase Figura 10-24*B* y *C*). Como consecuencia de ello, la parte faríngea de la lengua se forma a partir de la porción rostral de la eminencia hipofaríngea.

La línea de fusión de las porciones anterior y posterior de la lengua se encuentra toscamente indicada por un surco

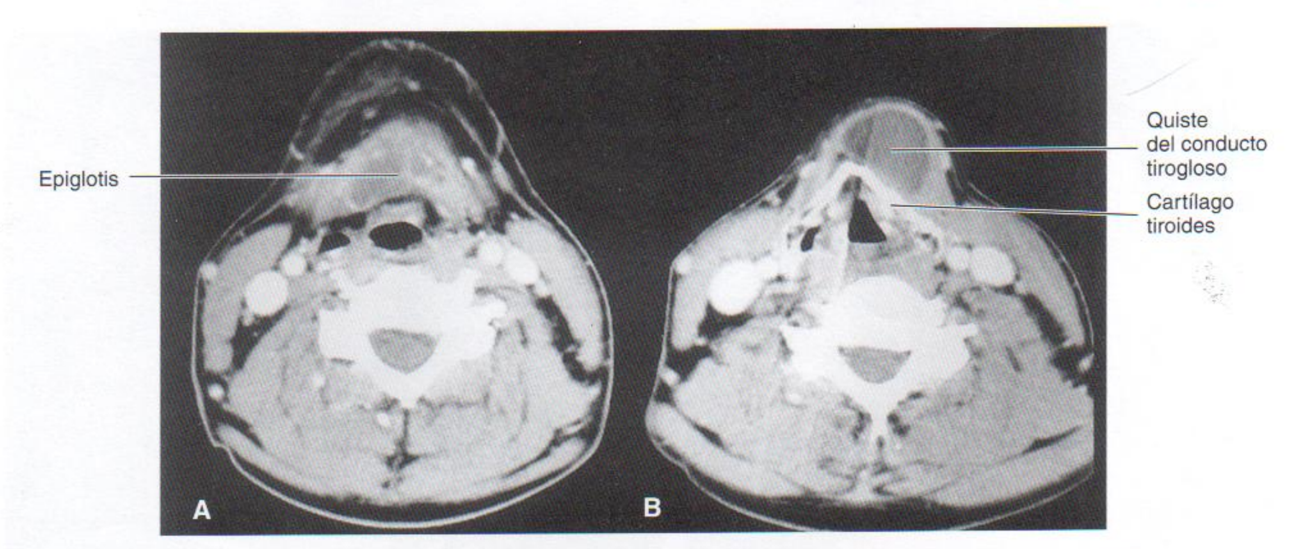


Figura 10 - 21. Imágenes de tomografía computarizada (TC). *A,* Nivel de la membrana tirohioidea y base de la epiglotis. *B,* Nivel del cartílago tiroides que está calcificado. El quiste del conducto tirogloso se extiende en sentido craneal hasta el borde del hueso hioides. (Cortesía del Dr. Gerald S. Smyser, Altru Health System, Grand Forks, North Dakota, EE.UU.)

en forma de V, el **surco terminal** (véase Figura 10-24*C*). El mesénquima de los arcos faríngeos forma el tejido conjuntivo y la vasculatura de la lengua. La mayor parte de los *músculos de la lengua* proceden de mioblastos que migran desde los miotomos occipitales (Figura 10-6*A*). El *nervio hipogloso* (PC XII) acompaña a los mioblastos durante su migración e inerva a los músculos linguales a lo largo de su desarrollo. La totalidad de la lengua se encuentra en la boca al nacer; su tercio posterior desciende hacia la bucofaringe alrededor de los cuatro años de edad.

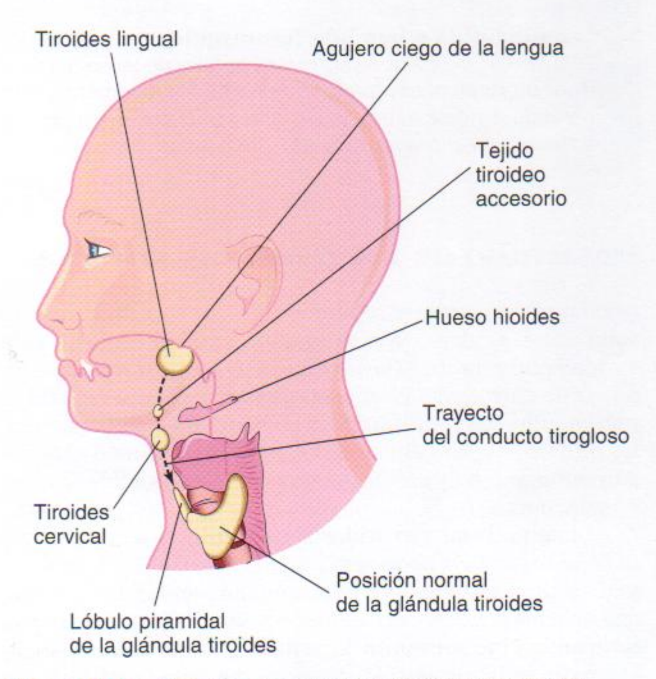


Figura 10 - 22. Esquema de la cabeza y el cuello que muestra los lugares habituales de aparición de tejido tiroideo ectópico. La *línea punteada* indica que sigue la glándula tiroides durante su descenso y la trayectoria previa del conducto tirogloso.

Papilas y yemas gustativas

Las **papilas linguales** aparecen hacia el final de la octava semana. Las *papilas circunvaladas* y *foliadas* aparecen en primer lugar, cerca de las ramas terminales del nervio glosofaríngeo (PC IX). Las *papilas fungiformes* aparecen cerca de las terminaciones de la cuerda del tímpano del nervio facial (PC VII). Las papilas linguales más comunes, conocidas como *papilas filiformes* debido a su forma filamentosa (L. *filum*, hilo), se desarrollan durante el período fetal inicial (10 a 11 semanas). Contienen terminaciones nerviosas aferentes que son *sensibles al tacto*. Las **yemas gustativas** se forman entre las semanas 11 y 13 por interacción inductiva entre las células epiteliales de la lengua y las células nerviosas gustativas invasoras procedentes de los nervios de la cuerda del tímpano, glosofaríngeo y vago. Casi todas las yemas gustativas se forman en la superficie dorsal de la lengua y algunas se desarrollan en los arcos platoglosos, paladar, superficie posterior de la epiglotis y pared posterior de la bucofaringe. Es posible inducir respuestas en la cara del feto con sustancias de sabor amargo entre las semanas 26 y 28, lo que indica que en esta etapa ya se han establecido vías reflejas entre las yemas gustativas y los músculos faciales.

Inervación de la lengua

El desarrollo de la lengua explica su inervación. La inervación sensorial de la mucosa de casi la totalidad de las *dos terceras partes anteriores de la lengua* (parte bucal) procede de la rama lingual de la división mandibular del **nervio trigémino** (PC V), el nervio del primer arco faríngeo. Este arco forma las yemas linguales medial y distal (véase Figura 10-24). Aunque el nervio facial es el nervio correspondiente al segundo arco faríngeo, su rama timpánica inerva las yemas gustativas de los dos tercios anteriores de la lengua, con excepción de las papilas circunvaladas. Como el componente del segundo arco, la cópula, es sobrepasado por el tercero, el nervio facial (PC VII) no inerva ninguna parte de la mucosa bucal de la lengua, salvo las yemas gustativas de la parte bucal de esta estructura. Las *papilas cir-*



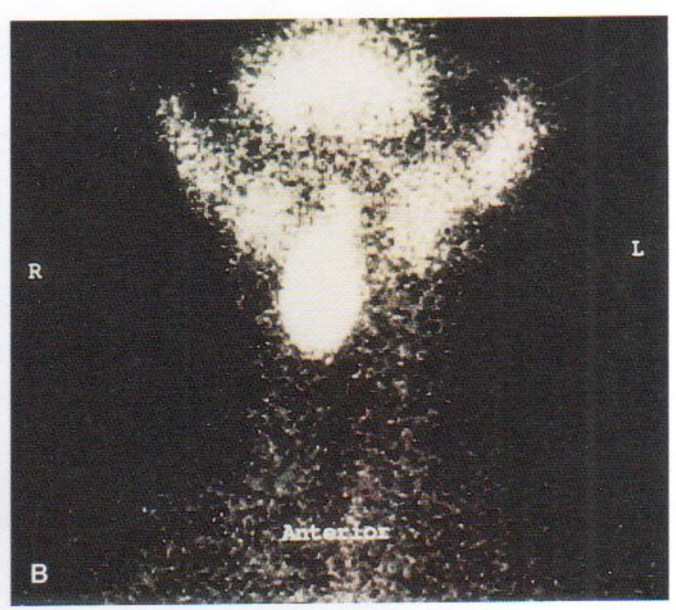


Figura 10 - 23. *A*, Fotografía de una masa tiroidea sublingual en una niña de 5 años. *B*, Gammagrafía con pertecnetato de tecnecio 99m que muestra una tiroides sublingual sin indicios de tejido tiroideo funcional en la parte anterior del cuello. (Tomado de Leung AKC, Wong AL, Robson WLLM: Ectopic thyroid gland simulating a thyroglossal duct cyst. *Can J Surg* 38:87, 1995.)

cunvaladas de la misma zona reciben su inervación del *nervio glosofaríngeo* (PC IX) del tercer arco faríngeo (véase Figura 10-24*C*), lo que se explica porque la mucosa del tercio posterior de la lengua es arrastrada ligeramente hacia delante a medida que se desarrolla la misma. El *tercio posterior de la lengua* (parte faríngea) es inervado principalmente por el **nervio glosofaríngeo** del tercer arco faríngeo. La rama laríngea superior del nervio vago (PC X) del cuarto arco inerva una región pequeña de la lengua anterior a la epiglotis (véase Figura 10-24*C*). Todos los **músculos de la lengua** son inervados por el **nervio hipogloso** (PC XII), salvo el palatogloso, que es inervado por el plexo faríngeo a través de fibras procedentes del **nervio vago** (PC X).

Anomalías congénitas de la lengua

Las anomalías de la lengua son poco comunes, con excepción del agrietamiento de la lengua y la hipertrofia de las papilas linguales, características de niños afectados por el síndrome de Down (véase Capítulo 8).

Quistes y fístulas linguales congénitos

Los quistes de la lengua pueden derivar de remanentes del conducto tirogloso (véase Figura 10-19). Pueden aumentar de tamaño y producir síntomas de malestar faríngeo o *disfagia* (dificultar para la deglución). Las fístulas también se deben a la persistencia de porciones linguales de dicho conducto; se abren a través del *agujero ciego* hacia la cavidad oral.

Anquiloglosia (lengua frenada)

Por lo general, el frenillo lingual conecta la superficie inferior de la lengua (Gr. *glôssa*) y el suelo de la boca. En ocasiones, el frenillo es corto y llega hasta la punta de la lengua (Figura 10-25), interfiriendo con protrusión y pudiendo dificultar la lactancia. La anquiloglosia (lengua frenada) se presenta en aproximadamente uno de cada 300 niños estadounidenses, pero habitualmente carece de importancia funcional. El frenillo corto se suele estirar con el tiempo, por lo que no es necesario corregir esta anomalía mediante una intervención quirúrgica.

Macroglosia

No es frecuente la presencia de una lengua excesivamente grande. Esta anomalía es consecuencia de la hipertrofia generalizada de este órgano, normalmente debido a un linfangioma (un tumor linfático) o a hipertrofia muscular.

Microglosia

Es muy raro detectar una lengua anormalmente pequeña y se suele asociar a micrognatia (disminución del desarrollo mandibular y reducción del mentón), así como a anomalías de las extremidades *(síndrome de Hanhart)*.

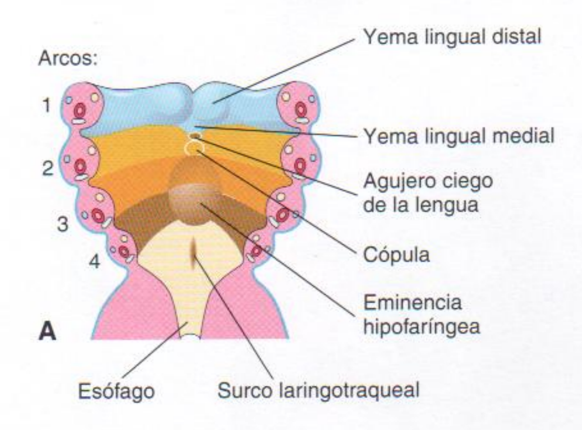
Lengua bífida o hendida (glososquisis)

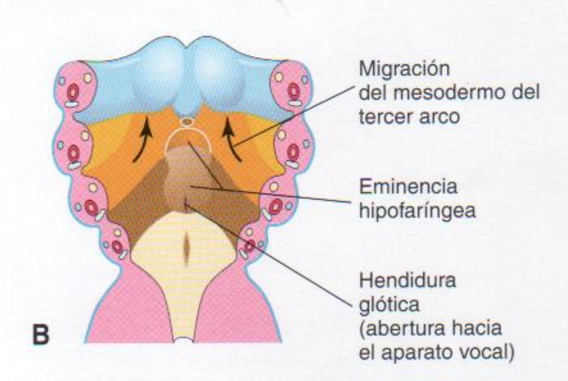
La fusión incompleta de las yemas distales de la lengua produce un surco medio profundo en ella; habitualmente, esta hendidura no se extiende hasta la punta de la lengua. Se trata de una anomalía muy poco frecuente.

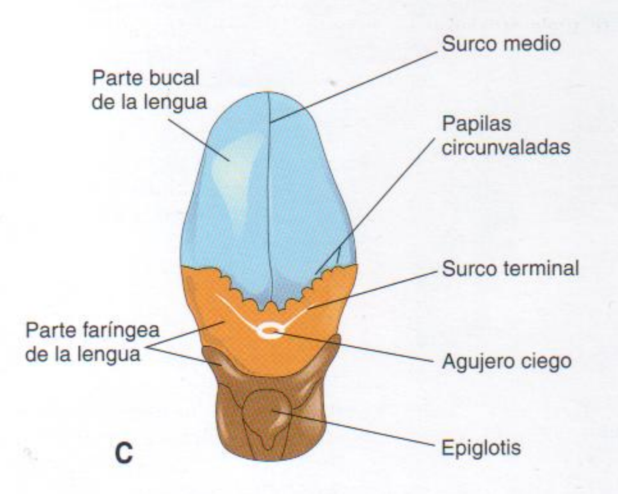
Desarrollo de las glándulas salivales

A lo largo de la sexta y séptima semanas, las glándulas salivales aparecen como yemas epiteliales sólidas a partir de la cavidad oral primitiva (véase Figura 10-7*C*). Los extremos en forma de garrote de estas yemas epiteliales crecen hacia el mesénquima subyacente. El tejido conjuntivo de las glándulas proviene de las células de la cresta neural. Todo el tejido parenquimatoso (secretorio) procede de la proliferación del epitelio bucal.

Las **glándulas parótidas** son las primeras en aparecer (a comienzos de la sexta semana). Se desarrollan a partir de yemas que surgen del revestimiento ectodérmico bucal cerca de los ángulos del estomodeo. Las yemas crecen hacia las orejas y se ramifican formando cordones sólidos con extremos redondeados. Posteriormente, los cordones se canalizan (desarrollan una luz) y se convierten en conductos hacia la décima semana. Los extremos redondeados de los cordones se diferencian en acinos. Las secreciones comien-







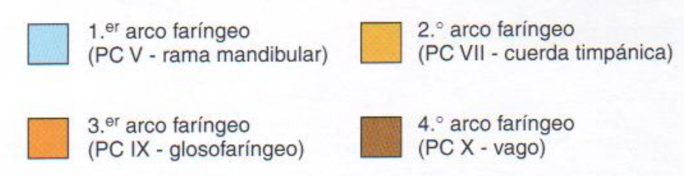


Figura 10 - 24. *A* y *B*, Esquema de cortes horizontales de la faringe en el nivel que se indica en la Figura 10-4*A*, que muestra etapas sucesivas del desarrollo lingual a lo largo de la cuarta y quinta semanas. *C*, Dibujo de lengua de adulto que muestra el origen en los arcos faríngeos de la inervación de su mucosa.



Figura 10 - 25. Fotografía de un lactante con anquiglosia o lengua frenada. (Cortesía de Dr. Evelyn Jain, Lakeview Breastfeeding Clinic, Calgary, Alberta, Canadá.) Obsérvese el corto frenillo, que se extiende hasta la punta de la lengua. La lengua frenada interfiere en la protrusión de la lengua y puede dificultar la lactancia.

zan a las 18 semanas. La cápsula y el tejido conjuntivo se desarrollan a partir del mesénquima circundante.

Las **glándulas submandibulares** aparecen a finales de la sexta semana. Se forman a partir de yemas endodérmicas en el suelo del estomodeo. En sentido posterior crecen prolongaciones celulares sólidas, laterales a la lengua en desarrollo y más tarde se ramifican y diferencian. Se empiezan a formar acinos a las 12 semanas y la actividad secretora se inicia a las 16 semanas. El crecimiento de las glándulas submandibulares continúa tras el nacimiento con la formación de acinos mucosos. En un lado de la lengua se forma un surco lineal que en poco tiempo se cierra por arriba y da lugar al *conducto submandibular*.

Las **glándulas sublinguales** aparecen durante la octava semana, unas dos semanas después del resto de las glándulas salivales. Se desarrollan a partir de yemas epiteliales endodérmicas múltiples en el surco paralingual (véase Figura 10-7*C*). Estas yemas se ramifican y canalizan para constituir entre 10 y 12 conductos que se abren de modo independiente en el suelo de la boca.

Desarrollo de la cara

El primordio facial aparece al inicio de la cuarta semana alrededor del gran **estomodeo primitivo** (Figura 10-26*A* y *B*). El desarrollo facial depende de la inducción de los centros organizadores prosencefálico y rombencefálico. El **centro organizador prosencefálico,** derivado de mesodermo procordal que migra desde la línea primitiva, se localiza en posición rostral respecto a la notocorda y ventral con relación al prosencéfalo (véase Capítulo 18). El **centro organizador rombencefálico** es ventral al rombencéfalo (cerebro caudal).

Los **cinco primordios faciales** que se observan como prominencias alrededor del estomodeo (véase Figura 10-26*A*) son:

- la prominencia frontonasal única
- el par de prominencias maxilares
- el par de prominencias mandibulares

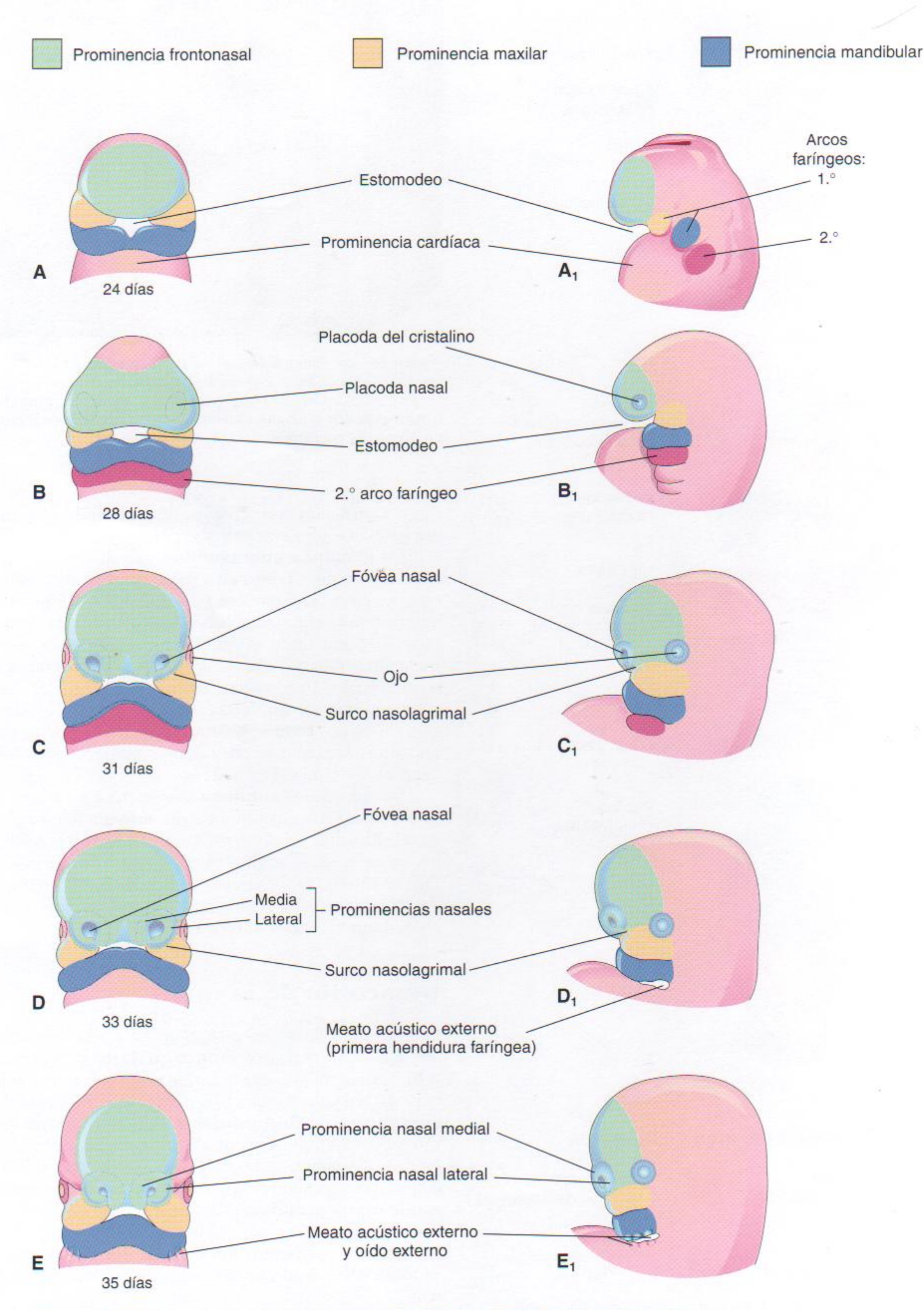


Figura 10 - 26. Diagramas que ilustran las etapas progresivas del desarrollo de la cara humana.

La figura continúa en la página siguiente.

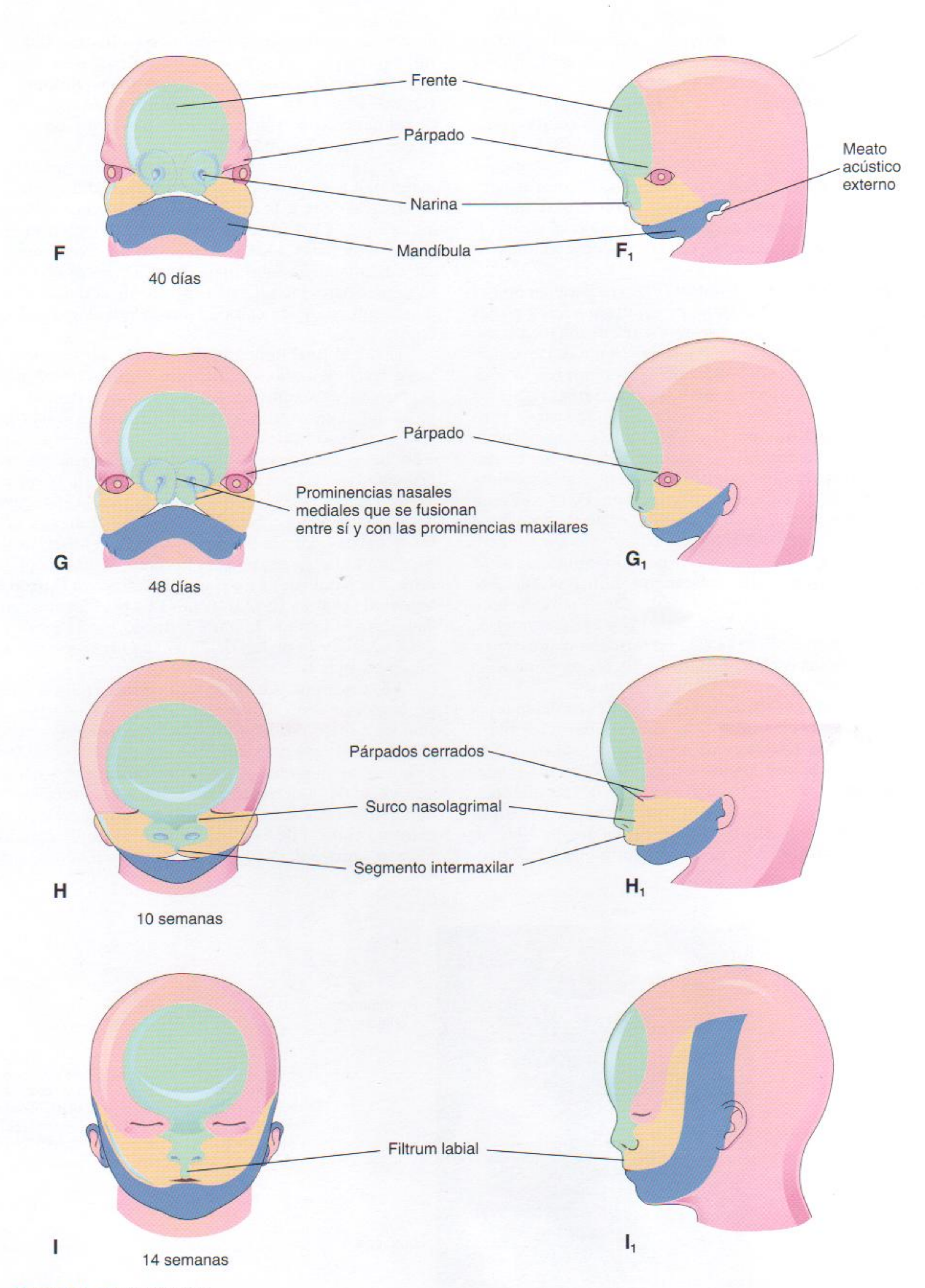


Figura 10 - 26. Continuación.

Los pares de prominencias faciales derivan del primer par de arcos faríngeos. Las prominencias se producen predominantemente por proliferación de **células de la cresta neural** que migran desde las regiones del mesencéfalo inferior y rombencéfalo superior de los pliegues neurales hacia los arcos a lo largo de la cuarta semana. Estas células constituyen la fuente principal de componentes de tejido conjuntivo, como cartílago, hueso y ligamentos de las regiones facial y bucal. Los resultados de distintos estudios experimentales con embriones de pollo y de ratón indican que los mioblastos, que proceden de mesodermo paraxial y precordal, participan en la formación de los músculos voluntarios craneofaciales.

La **prominencia frontonasal** (PFN) rodea a la porción ventrolateral del prosencéfalo, que da lugar a las *vesículas ópticas* que forman los ojos (véase Figura 10-26*C*). La parte frontal de la PFN forma la frente; su porción nasal constituye los límites rostrales del estomodeo, primordio de la boca y de la nariz. El par de **prominencias maxilares** origina los límites laterales del estomodeo, mientras que el par de **prominencias mandibulares** forma los límites caudales de la boca primitiva (Figura 10-27). Las cinco prominencias faciales son **centros de crecimiento** activo en el mesénquima subyacente. Este tejido conjuntivo embrionario es continuo de una prominencia a otra. El desarrollo facial se produce principalmente entre las semanas cuarta y octava (véase Figura 10-26*A* a *G*). A finales del período embrionario, la cara tiene un aspecto indudablemente humano. Las proporciones faciales se desarrollan durante el período fetal (véase Figura 10-26*H* e *I*). La mandíbula y el labio inferior son las primeras partes de la cara en formarse y provienen de la unión de los extremos mediales de las prominencias mandibulares en el plano medio.

Al finalizar la cuarta semana, se han desarrollado unos engrosamientos ovales bilaterales del endodermo superficial: las **placodas nasales,** que representan los primordios de la nariz y cavidades nasales, en las porciones inferolaterales de la PFN (Figuras 10-28 y 10-29*A* y *B*). Inicialmente, estas placodas son convexas, pero posteriormente se estiran para producir una depresión plana en cada una de ellas. Se observa una proliferación del mesénquima de los márgenes de las placodas, lo que produce elevaciones en forma de herradura, las **prominencias nasales medial y lateral.** Como consecuencia de ello, las placodas nasales se encuentran en unas depresiones, las **fosas nasales** (véase Figura 10-29*C* y *D*). Estas fosas constituyen los primordios de las narinas anteriores (orificios nasales) y las cavidades nasales (véase Figura 10-29*E*).

La proliferación del mesénquima en las prominencias maxilares hace que se alarguen y acerquen medialmente entre sí y con las prominencias nasales (véanse Figuras 10-26*D* a *G*, 10-27 y 10-28). La migración medial de las prominencias maxilares acerca a las prominencias nasales mediales hacia el plano medio y entre sí. Cada prominencia nasal lateral está separada de la maxilar por una hendidura conocida como el **surco nasolagrimal** (véase Figura 10-26*C* y *D*).

Hacia el final de la quinta semana, el *primordio de las orejas* ha comenzado su desarrollo (Figuras 10-26*E* y 10-30). Se forman seis **montículos auriculares** (tumefacciones mesenquimatosas) alrededor de la primera hendidura faríngea (tres a cada lado), los primordios de la oreja y meatos (conductos) acústicos externos, respectivamente. En un principio los oídos externos se localizan en la región del cuello (Figura 10-31), pero a medida que la mandíbula se desarrolla ascienden hacia el lateral de la cabeza a nivel de los ojos (véase Figura 10-26*H*). A finales de la sexta semana, cada prominencia maxilar ha iniciado su fusión con la prominencia nasal lateral a lo largo de la línea del **surco nasolagrimal** (Figuras 10-32 y 10-33). Ello establece la continuidad entre el lado de la nariz formado por la prominencia nasal lateral y la región de la mejilla originada por la prominencia maxilar.

El **conducto nasolagrimal** se desarrolla a partir de un engrosamiento ectodérmico con forma de bastón en el suelo del surco nasolagrimal. Este engrosamiento da lugar a un cordón epitelial sólido que se separa del ectodermo y se hunde en el mesénquima. Posteriormente, y como consecuencia de la degeneración celular, el cordón umbilical epitelial se canaliza y origina el conducto nasolagrimal. El extremo craneal de este conducto se expande para formar el **saco lagrimal.** A finales del período fetal, el conducto

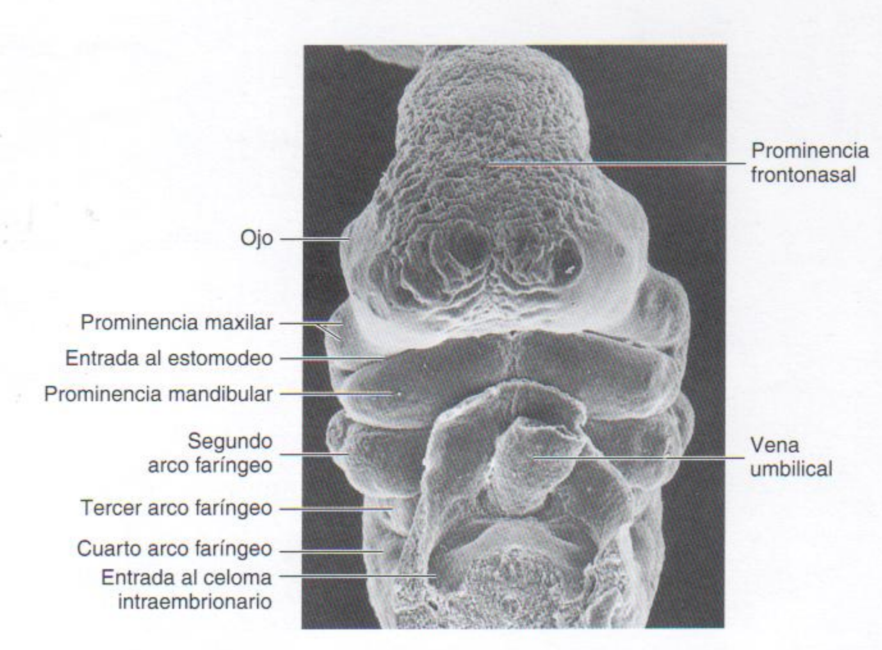


Figura 10-27. Microfotografía electrónica de barrido de una vista ventral de un embrión en el estadio 14 de Carnegie (30 a 32 días). (Cortesía del difunto profesor emérito K. V. Hinrichsen, Mendizinische Fakultät, Institut für Anatomie, Ruhr-Universität Bochum, Alemania.)

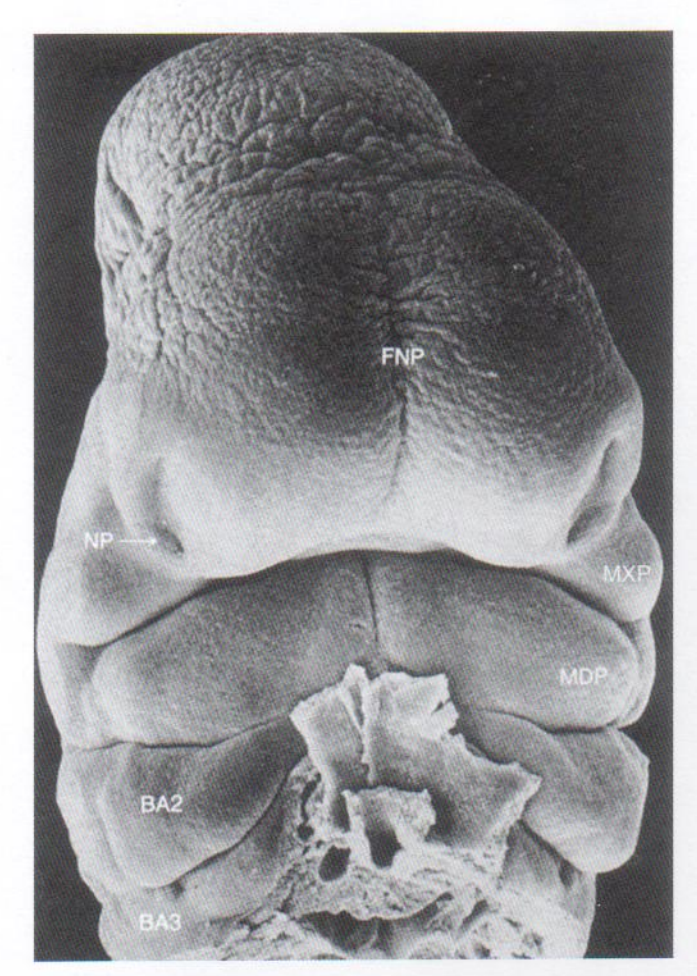


Figura 10-28. Microfotografía electrónica de barrido de imagen ventral de un embrión humano de unos 33 días (estadio 15 de Carnegie, longitud vértex-coxis [LVC], 8 mm). Obsérvese el proceso frontonasal prominente (FNP) que rodea el telencéfalo (prosencéfalo). Obsérvense, asimismo, las fosas nasales (NP) localizadas en las regiones ventrolaterales de la prominencia frontonasal. Estas fosas se rodean de las prominencias nasales mediales y laterales. Las prominencias maxilares MXP forman los límites laterales del estomodeo. Las prominencias mandibulares (MDP) en fusión se localizan inmediatamente caudales al estomodeo. Se puede observar claramente el segundo arco faríngeo (BA2), que muestra unos bordes colgantes (opérculos). También se visualiza con claridad el tercer arco faríngeo (BA3). (Tomado de Hinrichsen K: The early development of morphology and patterns of the face in the human embryo. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 98:1-79, 1985.)

nasolagrimal drena hacia el meato inferior en la pared lateral de la cavidad nasal. Por lo general, el conducto se hace totalmente permeable después del nacimiento. En ocasiones, una parte de este conducto no canaliza, lo que comporta una anomalía congénita: la *atresia del conducto nasolagrimal*. La obstrucción del citado conducto con síntomas clínicos se presenta en alrededor del 6% de los recién nacidos.

Durante la séptima semana se produce un cambio en la irrigación de la cara desde la arteria carótida interna a la externa. Esta modificación está relacionada con la transformación del arco aórtico primitivo en la reorganización arterial posnatal. Entre las semanas séptima y décima, las prominencias nasales mediales se fusionan entre sí y con las prominencias maxilar y nasal lateral (véase Figura 10-26*H*

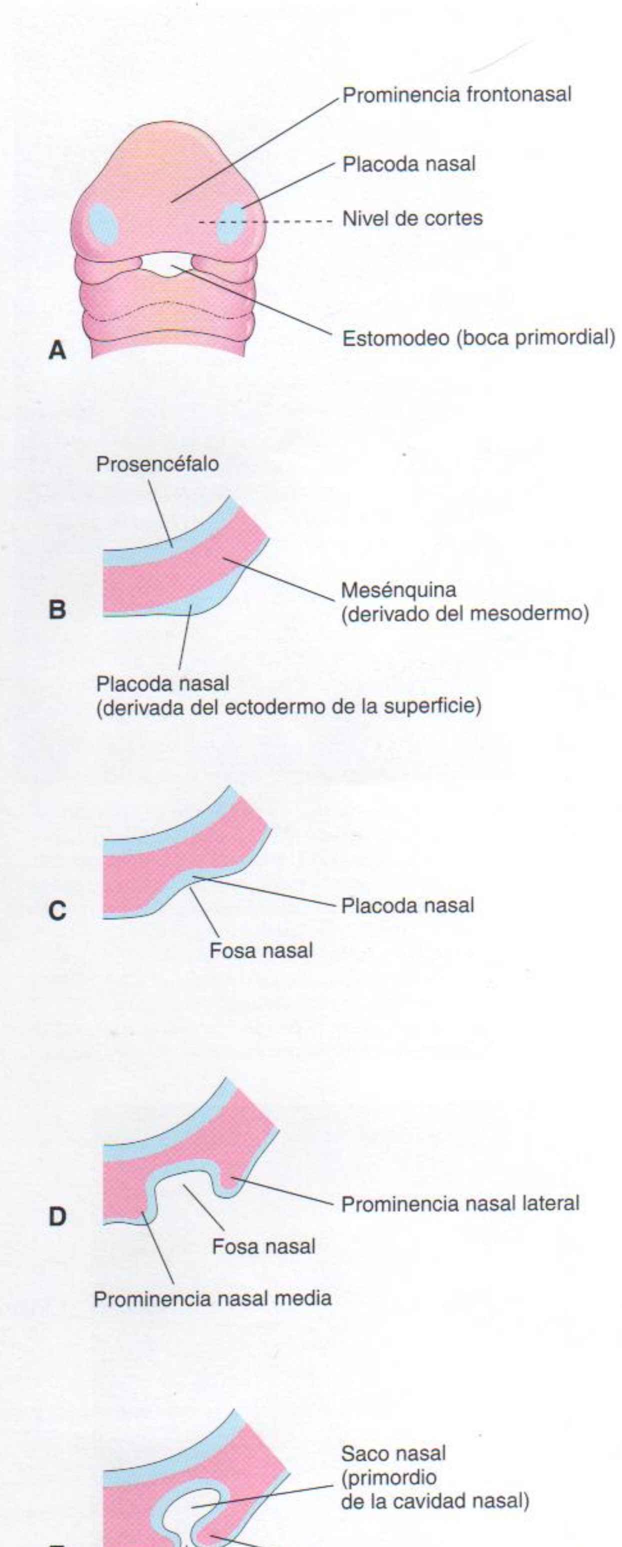


Figura 10-29. Etapas progresivas del desarrollo de un saco nasal humano (futura cavidad nasal). *A,* Vista ventral de un embrión de unos 28 días. *B* a *E,* Cortes transversales del lado izquierdo del saco nasal en desarrollo.

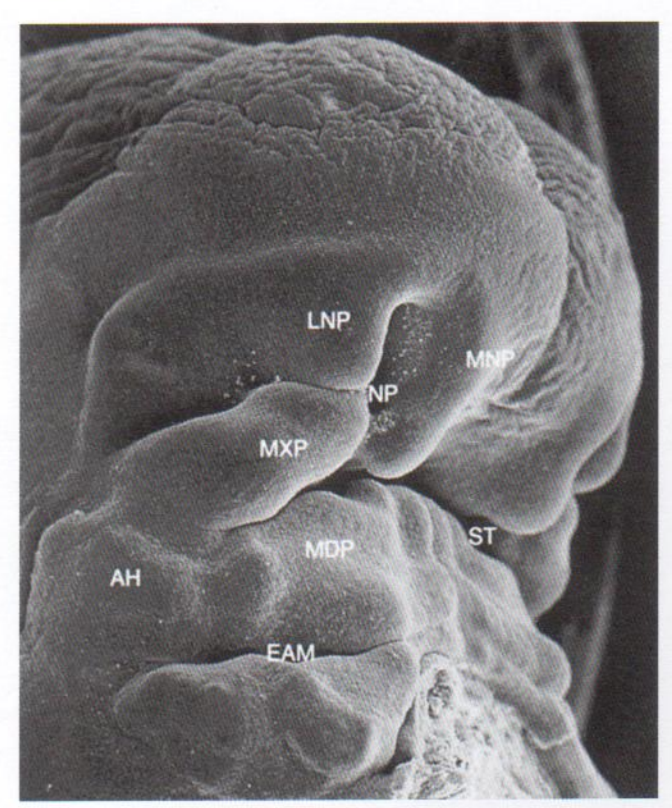


Figura 10 - 30. Microfotografía electrónica de barrido de la región craneofacial de un embrión humano de alrededor de 41 días (estadio 16 de Carnegie, longitud vértex-coxis [LVC], 10,8 mm) vista oblicuamente. La prominencia maxilar (MXP) aparece esponjada lateralmente y situada como una cuña entre las prominencias nasales laterales (LNP) y mediales (MNP) que rodean a la fosa nasal (NP). Pueden observarse los montículos auriculares (AH) a ambos lados de la hendidura faríngea entre los arcos 1.° y 2.°, que formarán el meato acústico externo (EAM). (ST, estomodeo; MDP, prominencia mandibular). (Tomado de Hinrichsen K: The early development of morphology and patterns of the face in the human embryo. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 98:1-79, 1985.)

y *G*). Dicha fusión requiere la desintegración de su epitelio superficial de contacto, lo que hace que se mezclen con las células mesenquimatosas subyacentes. La unión de las prominencias nasal medial y maxilar origina la continuidad de la mandíbula y labios superiores, así como la separación de las fosas nasales del estomodeo.

A medida que las prominencias nasales mediales se fusionan, forman un segmento intermaxilar (véanse Figuras 10-26*H* y 10-33*E* y *F*). El **segmento intermaxilar** da lugar a:

- la parte media o filtrum del labio superior
- la parte premaxilar del maxilar superior y su encía correspondiente
- el paladar primario

Resumen del desarrollo facial (véase Figura 10-26):

- La PFN forma la frente y el dorso y punta de la nariz.
- Las prominencias nasales forman las alas de la nariz (lateral).
- Las prominencias nasales mediales forman el tabique nasal.
- Las prominencias maxilares constituyen las regiones superiores de la mejilla y la mayor parte del labio superior.
- Las prominencias mandibulares dan lugar al mentón, labio inferior y regiones inferiores de la mejilla.

Los estudios recientes clínicos y embriológicos sugieren que el labio superior procede en su totalidad de las prominencias maxilares. Las partes inferiores de las prominencias nasales parecen haber adoptado una posición muy profunda y están cubiertas por extensiones mediales de las prominencias maxilares para formar el *filtrum* (Breitsprecher y cols., 2002).

Además de estos derivados carnosos, varios huesos provienen del mesénquima de las prominencias faciales.

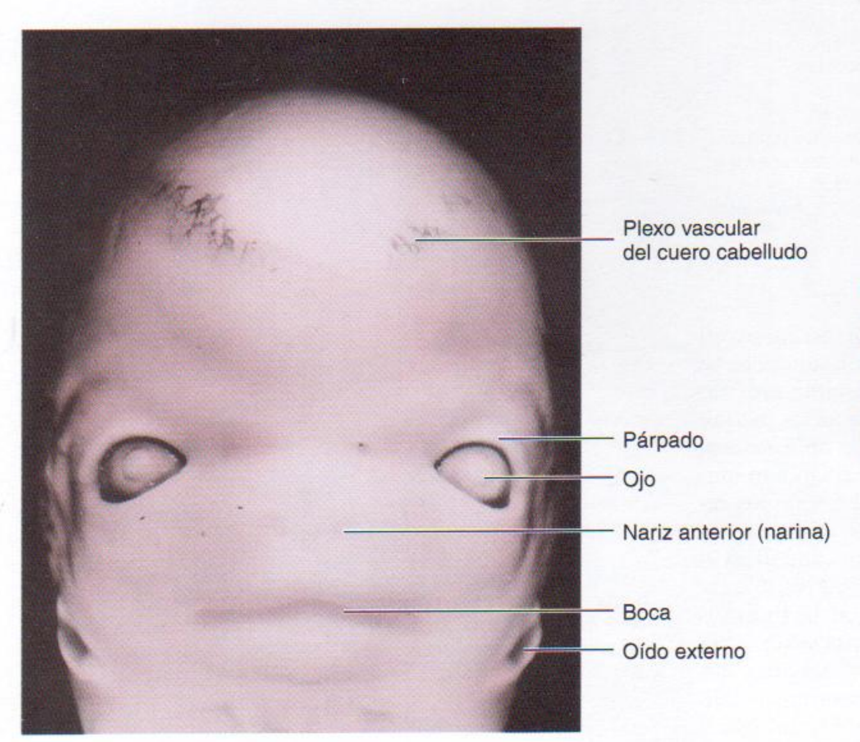


Figura 10 - 31. Vista ventral de la cara de un embrión en el estadio 22 de Carnegie, alrededor de 54 días. Obsérvese que en esta fase los ojos se encuentran muy separados y la implantación de las orejas es baja. (Tomado de Nishimura H y col.: *Prenatal Development of the Human With Special Reference to Craniofacial Structures: An Atlas.* Bethesda, US Department of Health, Education, and Welfare, NIH, EE.UU., 1977.)

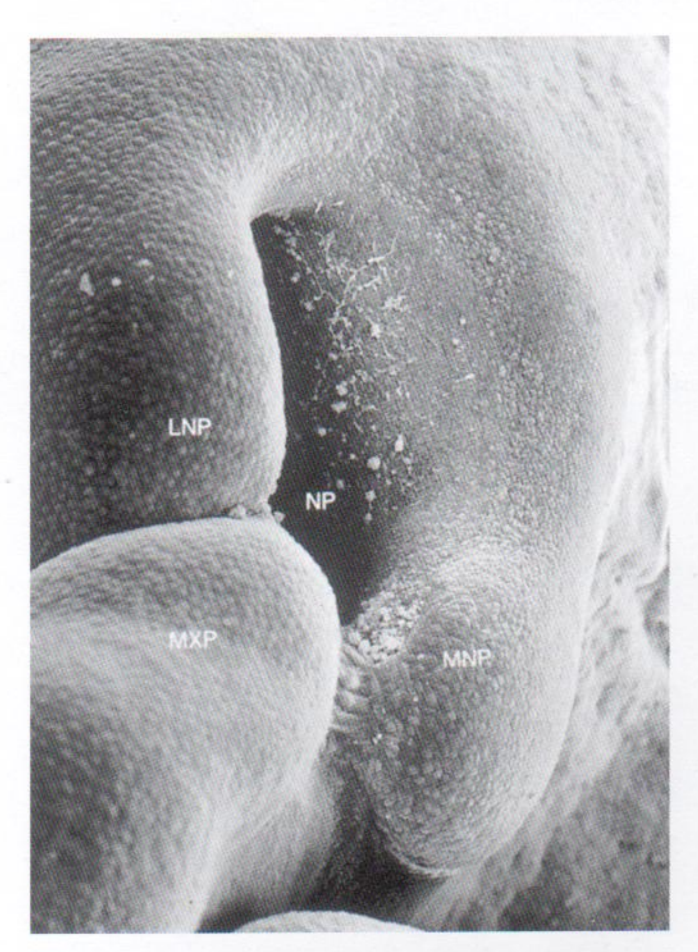


Figura 10 - 32. Microfotografía electrónica de barrido de la región nasal derecha de un embrión humano de unos 41 días (estadio 17 de Carnegie, longitud vértex-coxis [LVC], 10,8 mm), que muestra la prominencia maxilar (MXP) en fusión con la prominencia nasal medial (MNP). Obsérvese la fosa nasal (NP) de gran tamaño. Se pueden visualizar puentes epiteliales entre estas prominencias. Obsérvese el surco que representa el surco nasolagrimal entre la MXP y la prominencia nasal lateral (LNP). (Tomado de Hinrichsen K: The early development of morphology and patterns of the face in the human embryo. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 98:1-79, 1985.)

Hacia el final de la sexta semana, las mandíbulas primordiales están compuestas de masas de tejido mesenquimatoso. Los labios y las *encías* comienzan su desarrollo cuando un engrosamiento lineal del ectodermo, la *lámina gingivolabial,* crece hacia el mesénquima subyacente (véase Figura 10-37*B*). De forma gradual, casi toda la lámina degenera, dejando un **surco gingivolabial** entre los labios y las encías (véase Figura 10-37*H*). Una pequeña región de dicha lámina persiste en el plano medio para formar el *frenillo del labio superior*, que une el labio a las encías.

El desarrollo final de la cara se produce lentamente durante el período fetal y es consecuencia principalmente de cambios de la proporción y posiciones relativas de los componentes faciales. A lo largo del período fetal inicial, la nariz es aplanada y la mandíbula está infradesarrollada (véase Figura 10-26*H*); estas estructuras obtienen su forma característica conforme se completa el desarrollo facial (véase Figura 10-26*I*). A medida que el cerebro crece, aparece una frente prominente y los ojos se mueven medialmente. Al aumentar de tamaño la mandíbula y la cabeza, las orejas se elevan a nivel de los ojos. La *pequeñez prenatal de la cara es consecuencia de*:

- las mandíbulas superior e inferior rudimentarias
- los dientes primarios que aún no han surgido
- el pequeño tamaño de las cavidades nasales y senos maxilares

Desarrollo de las cavidades nasales

Conforme se desarrolla la cara, las **placodas nasales** sufren una depresión y forman **fosas nasales** (véanse Figuras 10-28, 10-29 y 10-32). La proliferación del mesénquima circundante forma las **prominencias nasales** mediales y laterales, produciendo un aumento de la profundidad de las fosas y la formación de **sacos nasales primitivos.** Cada saco nasal crece en sentido dorsal, ventral respecto al prosencéfalo en desarrollo (Figura 10-34*A*). Al principio, los sacos nasales están separados de la cavidad oral por la **membrana buconasal,** que se rompe a finales de la sexta semana y pone en contacto a las cavidades nasal y oral (véase Figura 10-34*C*). Se forma un tapón epitelial temporal en la cavidad nasal por proliferación de las células que la revisten. Este tapón nasal desaparece entre las semanas 13 y 15 después de ser reabsorbido. Las regiones de continuidad entre las cavidades nasal y bucal son las **coanas primitivas,** que se encuentran detrás del *paladar primario*. Después de formarse el *paladar secundario,* las coanas se hallan en la unión de la cavidad nasal y la faringe (véase Figura 10-34*D*). Mientras ocurren estos cambios, se desarrollan las **coanas** *superior, media e inferior* como elevaciones de las paredes laterales de las cavidades nasales (véase Figura 10-34*D*). Al mismo tiempo, el epitelio ectodérmico del techo de cada cavidad nasal se especializa para formar el **epitelio olfatorio.** Algunas células epiteliales se diferencian y dan lugar a *células receptoras olfatorias* (neuronas). Los axones de dichas células constituyen los **nervios olfatorios,** que crecen hacia los **bulbos olfatorios** cerebrales (véase Figura 10-34*C* y *D*).

La mayor parte del labio superior, maxilar superior y paladar secundario se forman a partir de las prominencias maxilares (véase Figura 10-26*H*). Estas prominencias se fusionan lateralmente con las prominencias mandibulares. Los labios y mejillas primitivos son invadidos por mesénquima del segundo par de arcos faríngeos, que se diferencia y forma los músculos faciales (véanse Figura 10-6; Tabla 10-1). Estos *músculos de la expresión facial* son inervados por el nervio facial (PC VII), correspondiente al segundo arco. El mesénquima del primer par de arcos se diferencia en los *músculos de la masticación* y en otros, todos los cuales reciben inervación de los nervios del trigémino (PC V), que inervan el primer par de arcos.

Senos paranasales

Durante la etapa final de la vida fetal comienza el desarrollo de algunos senos paranasales, como los **senos maxilares;** el resto de ellos se forma después del nacimiento. Se forman a partir de evaginaciones o divertículos de las paredes de las cavidades nasales y se convierten en extensiones neumáticas (rellenas de aire) de las cavidades nasales en los huesos adyacentes, como los senos maxilares en el maxilar superior o los frontales. Los orificios originales de los divertículos se mantienen como orificios de los senos adultos.

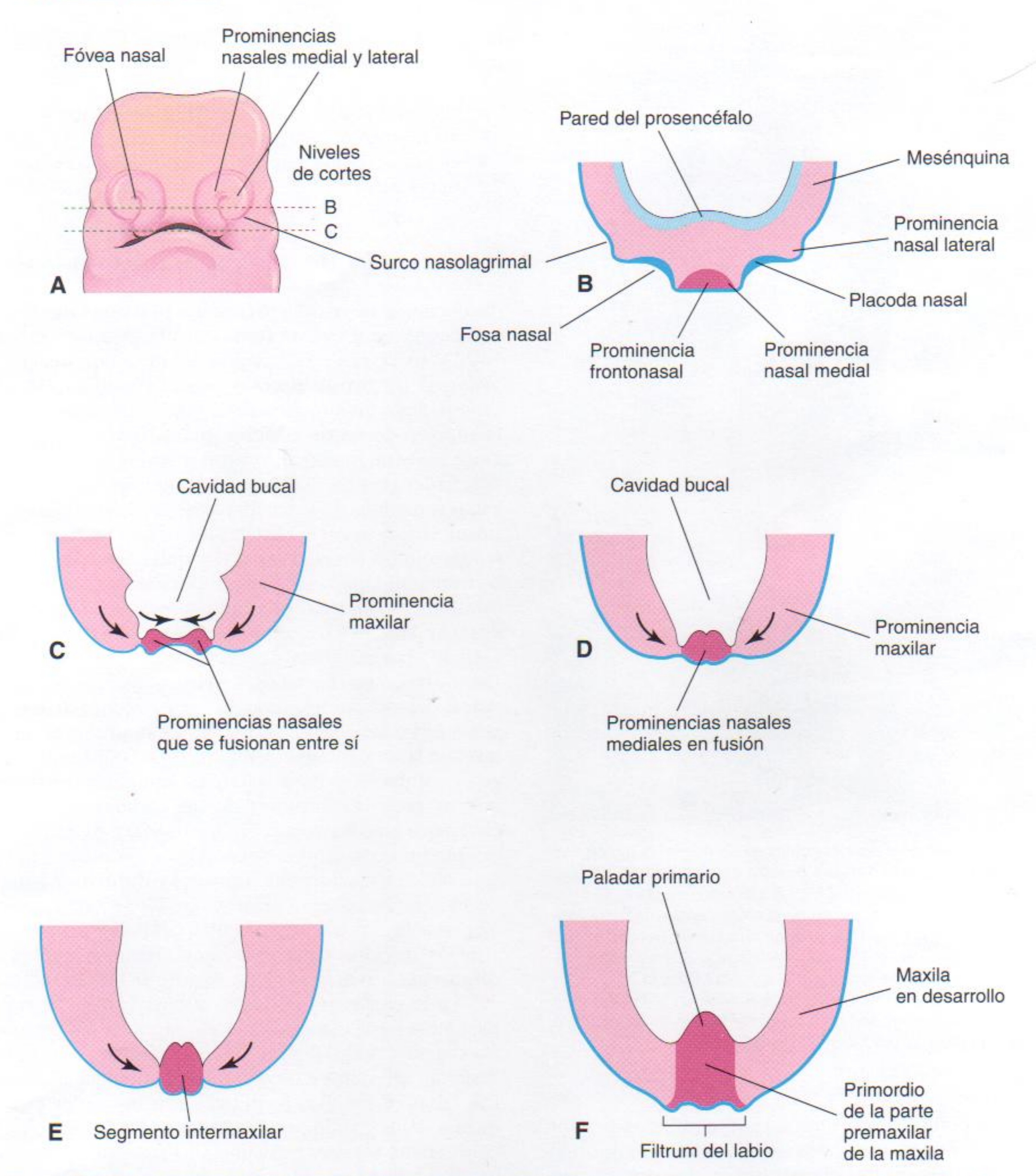
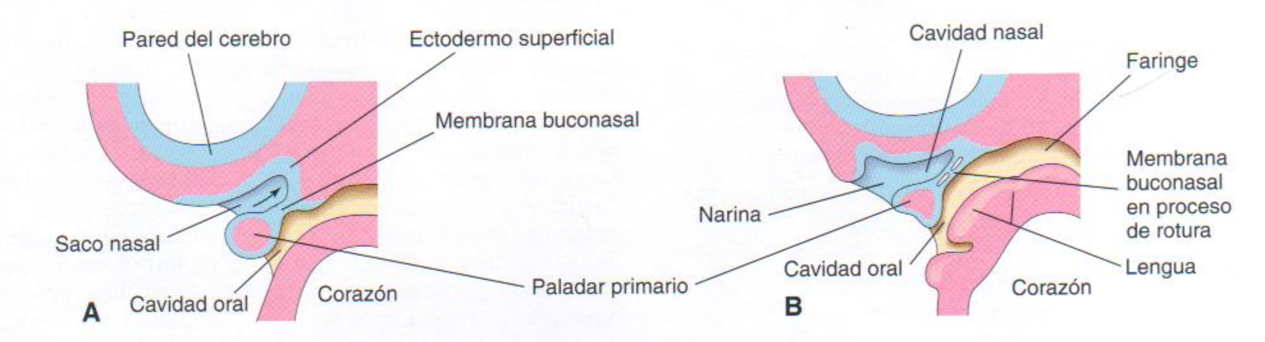


Figura 10 - 33. Representación del desarrollo inicial de los maxilares superiores, paladar y labio superior. *A,* Vista de la cara de un embrión de cinco semanas. *B* y *C,* Esquemas de cortes horizontales en los niveles mostrados en *A.* Las flechas en *C* indican el crecimiento posterior de las prominencias maxilares y nasales mediales hacia el plano medio, así como la fusión de las prominencias entre sí. *D* a *F,* Cortes similares de embriones mayores que ilustran la fusión de las prominencias nasales mediales entre sí y con las prominencias maxilares para formar el labio superior. Los estudios recientes sugieren que el labio superior se forma enteramente a partir de las prominencias maxilares.

Desarrollo posnatal de los senos paranasales

En los recién nacidos, la mayoría de los senos paranasales son rudimentarios o están ausentes. Los **senos maxilares** son pequeños al nacimiento (3 a 4 mm de diámetro). Estos senos crecen lentamente hasta la pubertad y no se desarrollan por completo hasta que todos los dientes permanentes han brotado a comienzos de la vida adulta. *En el momento de nacer no hay ningún seno frontal ni esfenoidal.* Las celdillas etmoidales son pequeñas antes de los dos años y no crecen con rapidez hasta los seis u ocho años. Alrededor de los dos años, las dos celdillas etmoidales más anteriores crecen hacia el hueso frontal, formando un seno frontal a cada lado. Generalmente, los **senos frontales** son visibles en radiografías hacia el séptimo año de vida. Las dos células etmoidales más posteriores crecen hacia el hueso esfenoides a los dos años de edad, formando dos **senos esfenoidales.** El crecimiento de los senos paranasales es importante porque modifica el tamaño y la forma de la cara durante la lactancia y la niñez y añade resonancia a la voz durante la adolescencia.



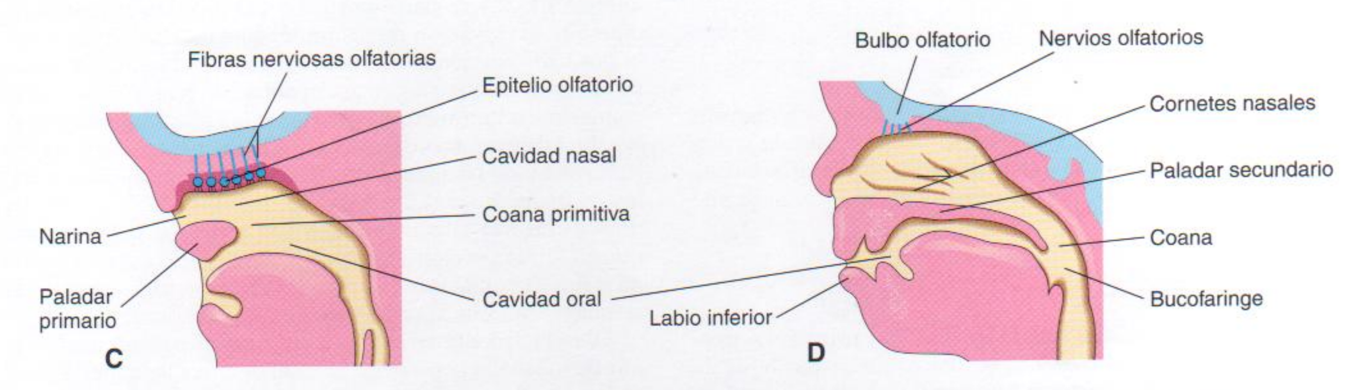


Figura 10 - 34. Cortes sagitales de la cabeza que muestran el desarrollo de las cavidades nasales. Se ha retirado el tabique nasal. *A,* Cinco semanas. *B,* Seis semanas, que muestra destrucción de membrana buconasal. *C,* Siete semanas, presenta la comunicación de la cavidad nasal con la oral y el desarrollo del epitelio olfatorio. *D,* Doce semanas, se observan el paladar y la pared lateral de la cavidad nasal.

La primera aparición del primordio vomeronasal es en forma de un engrosamiento epitelial bilateral del tabique nasal. La invaginación adicional de los primordios y su separación del epitelio del tabique nasal da lugar al *órgano vomeronasal (de Jacobson, OVN)* tubular entre el día 37 y el 43. Esta estructura quimiosensorial, que termina en una bolsa ciega posterior, alcanza su desarrollo máximo entre las 12 y 14 semanas. Más tarde, se produce una sustitución gradual de la población receptora por células ciliadas parcheadas. El OVN está presente de forma constante como una estructura tipo conducto bilateral en el tabique nasal, por encima del cartílago paraseptal (Figura 10-35) en todas las edades. El OVN humano tubular con su abertura anterior pequeña y el cartílago paraseptal representan verdaderos homólogos del OVN en otros animales. En otros mamíferos, reptiles (especialmente serpientes) y anfibios, los OVN están recubiertos de epitelio quimiosensorial semejante al epitelio olfatorio, salvo que los quimiorreceptores del OVN carecen de cilios. Un OVN definido se proyecta hacia el bulbo olfatorio accesorio con conexiones con las amígdalas y otros centros límbicos. Los nervios vomeronasales, bulbo olfatorio accesorio y conexiones centrales están ausentes en los humanos.

Restos del órgano vomeronasal*

Los órganos vomeronasales (OVN) bien desarrollados son estructuras sensoriales quimiorreceptoras presentes en el tabique nasal de anfibios, reptiles y mamíferos. Los estudios recientes han mostrado de forma concluyente que los OVN aparecen en el embrión humano a lo largo de la quinta semana y están presentes durante toda la vida como conductos

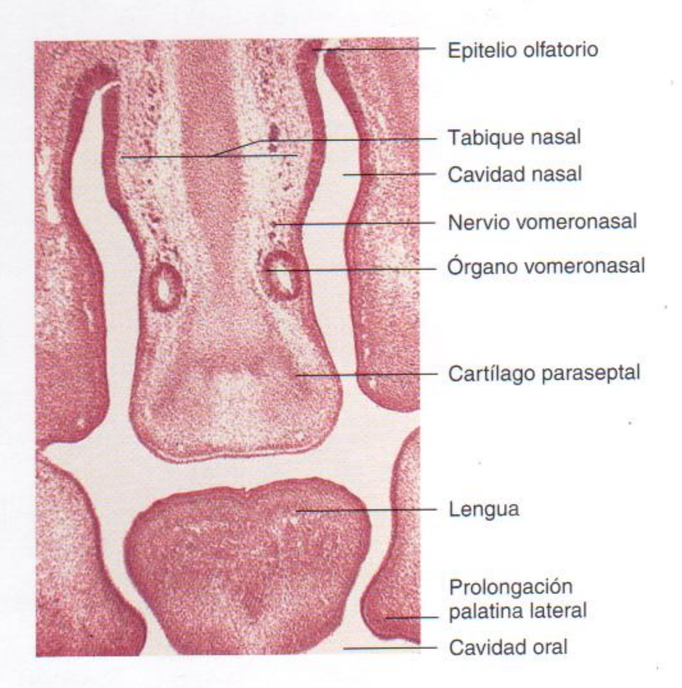


Figura 10 - 35. Microfotografía de un corte frontal a través de las regiones bucal y nasal en desarrollo de un embrión humano de 22 mm de aproximadamente 54 días de edad. Obsérvese el órgano vomeronasal bilateral de aspecto tubular. (Cortesía del Dr. Kunwar Bhatnagar, Professor of Anatomical Sciences and Neurobiology, School of Medicine, University of Louisville, Kentucky, EE.UU.)

ciliados transportadores de moco de forma intermitente, con una apertura microscópica en el tabique nasal. Los OVN están bien desarrollados en animales en los que actúan como órganos quimiorreceptores accesorios de gran importancia en el comportamiento reproductor y de alimentación.

* Dr. Kunwar Bhatnagar, University of Louisville, comunicación personal.

Desarrollo del paladar

El paladar se desarrolla a partir de dos primordios:

- el paladar primario
- el paladar secundario

La **palatogenia** se inicia a finales de la quinta semana; sin embargo, el desarrollo del paladar no finaliza hasta la semana duodécima. El *período crítico del desarrollo* de esta estructura comprende desde la sexta semana hasta el comienzo de la novena.

Paladar primario

A comienzos de la sexta semana, el paladar primario o **proceso palatino medio** inicia su desarrollo a partir de la parte profunda del *segmento intermaxilar del maxilar* (véanse Figuras 10-33*F* y 10-34). En un principio, este segmento (formado por la unión de las prominencias nasales mediales) es una masa cuneiforme de mesénquima situada entre las superficies internas de las prominencias maxilares de los maxilares superiores en desarrollo. El paladar primario forma la *porción premaxilar del maxilar* superior (Figura 10-36) y representa solamente a una parte pequeña del paladar duro del adulto (la anterior a la fosa incisiva).

Paladar secundario

El paladar secundario es el primordio de las partes dura y blanda del paladar (véase Figura 10-36). Este paladar comienza a desarrollarse en el inicio de la sexta semana entre dos proyecciones mesenquimatosas que se extienden desde las caras internas de las prominencias maxilares. Inicialmente, estas estructuras, las **prolongaciones palatinas laterales,** se proyectan a cada lado de la lengua de forma inferomedial (Figuras 10-37*B* y 10-38*A* y *B*). A medida que se desarrollan las mandíbulas, el tamaño relativo de la lengua disminuye y se mueve hacia abajo. A lo largo de las semanas séptima y octava, las prolongaciones palatinas laterales se alargan y ascienden hasta una posición horizontal por encima de la lengua. Gradualmente, los procesos se acercan entre sí y se fusionan en el plano medio (véanse Figuras 10-37*E* a *H* y 10-38*C*). También se unen al tabique nasal y la parte posterior del paladar primario. Se cree que la elevación de las prolongaciones palatinas hasta la posición horizontal es consecuencia de una *fuerza de elevación* generada por hidratación del ácido hialurónico en las células mesenquimatosas dentro de los procesos palatinos.

El **tabique nasal** se desarrolla como un crecimiento hacia abajo de las partes internas de las prominencias nasales mediales fusionadas (véanse Figuras 10-37 y 10-38). La unión entre el tabique nasal y los procesos palatinos comienza en la porción anterior a lo largo de la novena semana y finaliza en la posterior hacia la duodécima semana, en posición superior al primordio del paladar duro.

Gradualmente se forma hueso en el paladar primario que da lugar a la porción premaxilar del maxilar superior, que aloja a los dientes incisivos (véase Figura 10-36*B*). Al mismo tiempo, el hueso se extiende desde los maxilares superiores y los huesos palatinos hacia las prolongaciones palatinas laterales y forma el **paladar duro** (véase Figura 10-37*E* y *G*). Las partes posteriores de estas prolongaciones no sufren el proceso de osificación. Se extienden hacia atrás más allá del tabique nasal y se fusionan para originar el **paladar blando,** incluyendo su propia proyección cónica, la **úvula** (véase Figura 10-37*D, F* y *H*). El *rafe palatino medial* indica la línea de fusión de ambas prolongaciones palatinas laterales.

En el plano medio del paladar entre la porción premaxilar del maxilar superior y las prolongaciones palatinas del maxilar superior se mantiene un **conducto nasopalatino** pequeño. Este conducto está representado en el pala-

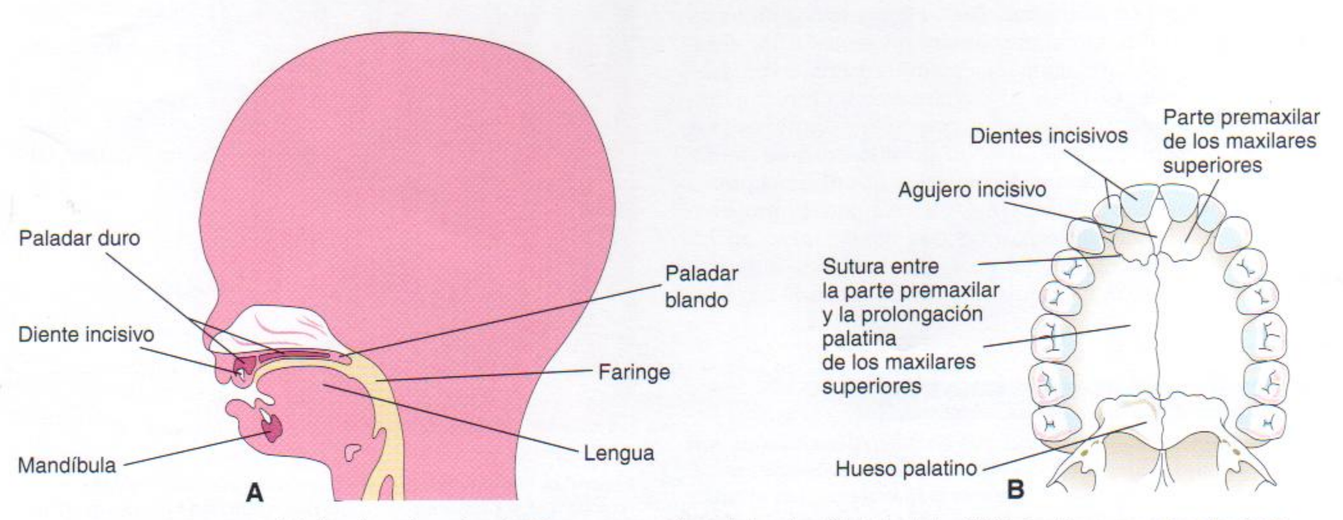


Figura 10 - 36. A, Corte sagital de la cabeza de un feto de 20 semanas que ilustra la localización del paladar. *B,* Paladar óseo y arco alveolar de un adulto joven. En los cráneos de personas jóvenes se puede observar normalmente la sutura existente entre la parte premaxilar de los maxilares superiores y las prolongaciones palatinas de los maxilares superiores fusionados. No es visible en paladares duros de la mayoría de los cráneos secos que suelen proceder de adultos mayores.

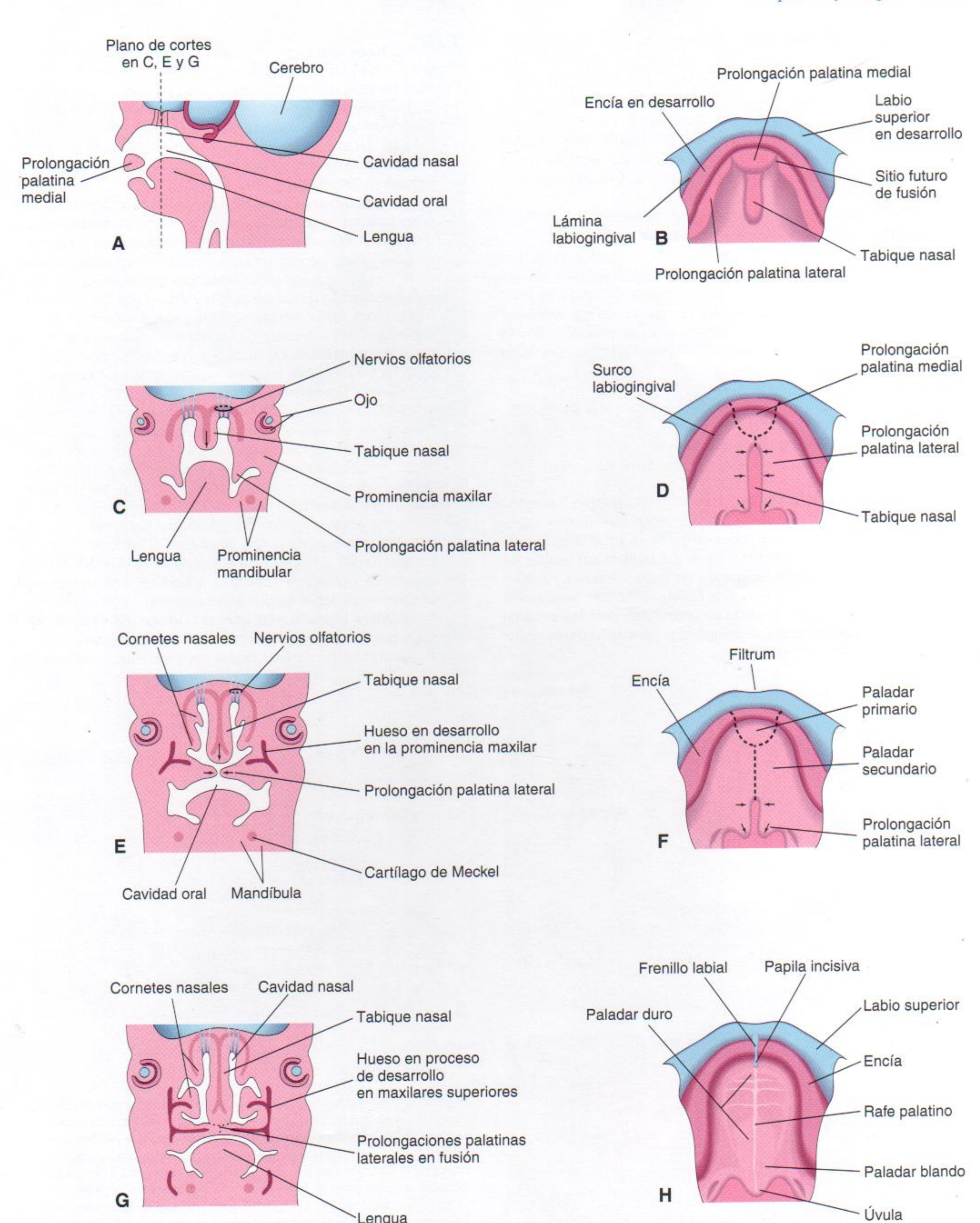


Figura 10 - 37. *A,* Corte sagital de la cabeza del embrión a finales de la sexta semana que representa la prolongación palatina medial. *B, D, F* y *H,* Dibujos del techo de la boca de la sexta a la decimosegunda semanas que muestran el desarrollo del paladar. Las líneas punteadas en *D* y *F* señalan los lugares de fusión de las prolongaciones palatinas. Las flechas indican el crecimiento medio y posterior de las prolongaciones palatinas laterales. *C, E* y *G,* Dibujos de cortes frontales de la cabeza que ilustran la fusión de las prolongaciones palatinas laterales entre sí y con el tabique nasal, así como la separación de las cavidades nasal y bucal.

dar duro por la **fosa incisiva** (véase Figura 10-36*B*), la pequeña abertura compartida por los *conductos incisivos* derecho e izquierdo. A cada lado de la fosa incisiva hasta los procesos alveolares del maxilar superior, entre los incisivos laterales y los caninos, existe una sutura irregular (Figura 10-36*B*). Es visible en la región anterior de los paladares de personas jóvenes. Esta sutura indica el sitio en el cual tuvo lugar la fusión de los paladares primario y secundario embrionarios.

Labio leporino y paladar hendido

Las hendiduras de labio superior y de paladar son frecuentes. Las anomalías se clasifican normalmente según criterios del desarrollo, siendo la fosa incisiva una marca distintiva de referencia. El labio leporino y paladar hendido son especialmente notables debido a que originan un aspecto facial anómalo y defectos en el habla. *Existen dos grupos principales de labio leporino y paladar hendido* (Figuras 10-39 a 10-41):

- hendiduras que afectan al labio superior y la parte anterior del maxilar superior, con o sin afectación de parte del resto del paladar duro y blando
- hendiduras que afectan al paladar duro y blando

Las **hendiduras anteriores** incluyen el labio leporino, con o sin hendidura de la parte alveolar del maxilar superior. Una hendidura anterior completa es aquella en la cual la hendidura se extiende a través de labio y parte alveolar del maxilar superior, separando las partes anterior y posterior del paladar (véase Figura 10-40*E* y *F*). Las hendiduras anteriores son consecuencia de un defecto del mesénquima en la(s) prominencia(s) maxilar(es) y segmento intermaxilar (véase Figura 10-33*E*).

Las **hendiduras posteriores** incluyen hendiduras del paladar secundario o posterior que se extienden a través del paladar blando y duro hasta la fosa incisiva, separando las partes anterior y posterior (véase Figura 10-40*G* y *H*). Este grupo de anomalías se debe al desarrollo defectuoso del paladar secundario y proceden de alteraciones del crecimiento de las prolongaciones palatinas laterales que obstaculizan su migración y fusión medial.

Las **hendiduras que afectan al labio superior,** con o sin paladar hendido, aparecen aproximadamente en uno de cada 1.000 nacimientos; sin embargo, su frecuencia varía en gran medida en distintos grupos étnicos; entre el 60% y el 80% de los niños afectados son varones. Las hendiduras abarcan desde pequeñas escotaduras del borde bermellón del labio hasta malformaciones grandes que se extienden hacia el suelo de las narinas y a través de la parte alveolar del maxilar superior (véanse Figuras 10-39 y 10-41A y B). El labio leporino puede ser uni o bilateral.

El **labio leporino unilateral** (Figuras 10-39, 10-41*A* y 10-42) proviene de la falta de fusión de la prominencia maxilar en el lado afectado con las prominencias nasales mediales. Esto es consecuencia de la falta de unión de las masas mesenquimatosas y del mesénquima para proliferar y alisar el epitelio suprayacente. Se forma así un **surco labial persistente** (Figura 10-43*D*). Asimismo, el epitelio del surco labial se estira y los tejidos del suelo del surco persistente se rompen, lo que hace que el labio se divida en partes medial y lateral (véase Figura 10-43*G* y *H*). En ocasiones, un puente de tejido, la *banda de Simonart,* une las porciones del labio leporino incompleto.

El **labio leporino bilateral** (Figuras 10-41*B* y 10-44*C* y *D*) procede de un fallo del acercamiento y unión de las masas mesenquimatosas de las prominencias maxilares con

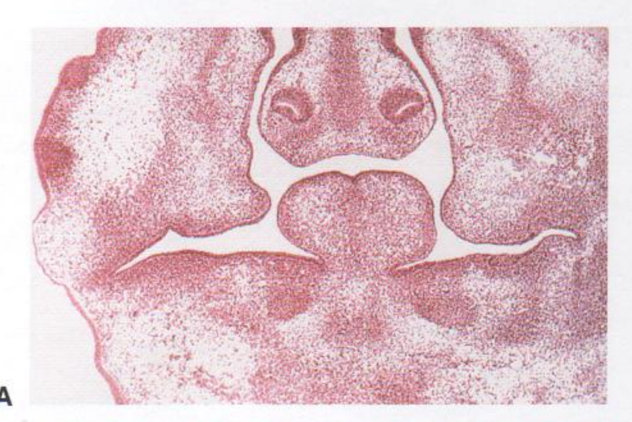






Figura 10 - 38. Cortes frontales de cabezas de embriones humanos que muestran el desarrollo de la prolongación palatina durante la octava semana. *A,* Embrión con longitud vértex-coxis (LVC) de 24 mm. Este corte muestra el desarrollo temprano de las prolongacines palatinas laterales. *B,* Embrión con LVC de 27 mm. Este corte indica el paladar inmediatamente antes de la elevación de la prolongación palatina. *C,* Embrión con una LVC de 29 mm (cerca del final de la octava semana). Las prolongaciones palatinas se han elevado y fusionado. (Tomado de Sandham A: Embryonic facial vertical dimension and its relationship to palatal shelf elevation. *Early Human Dev* 12:241, 1985.)



Figura 10 - 39. Lactante con labio leporino y paladar hendido unilaterales. Las hendiduras del labio, con paladar hendido o no, aparecen en uno de cada 1.000 nacimientos; entre el 60% y el 80% de los niños afectados son varones. (Cortesía del Dr. A. E. Chudley, Professor of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital and University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

las prominencias nasales mediales fusionadas. El epitelio de ambos surcos labiales se estira y se rompe. En los casos bilaterales, los defectos pueden ser diferentes, con grados variables de malformación en cada lado. Cuando hay una hendidura bilateral completa del labio y parte alveolar del maxilar superior, el segmento intermaxilar cuelga libremente y se proyecta hacia delante. Estos defectos son especialmente deformantes, ya que comportan una pérdida de la continuidad del *músculo orbicular labial* que cierra la boca y frunce los labios, como sucede al silbar.

La **hendidura media del labio superior** constituye un defecto muy raro (véase Figura 10-45*A*) debido a una deficiencia mesenquimatosa, que origina un fallo parcial o completo de la fusión de las prominencias nasales mediales para formar el segmento intermaxilar. Este tipo de hendidura es una característica clásica del *síndrome de Mohr,* transmitido como un rasgo autosómico recesivo. **La hendidura media del labio inferior** es también rara y se debe a la falta de fusión completa de las masas mesenquimatosas en las prominencias mandibulares y de alisamiento de la hendidura embrionaria situada en ellas (véase Figura 10-26*A*).

El **paladar hendido completo** es el grado máximo de hendidura de cualquier tipo; por ejemplo, una *hendidura completa del paladar posterior* es una anomalía en la cual la hendidura se extiende a través del paladar blando y en sentido anterior hasta la fosa incisiva. La característica clave para distinguir entre hendiduras anteriores y posteriores radica en la *fosa incisiva.* Ambos tipos de anomalía son distintos desde el punto de vista embriológico.

El paladar hendido, con o sin labio leporino, se produce en alrededor de uno cada 2.500 nacimientos y es más frecuente en mujeres que en varones. La hendidura puede afectar solamente a la úvula; una **úvula leporina** posee aspecto de cola de pez (véase Figura 10-40*B*), pero la hendidura se puede extender a través del paladar blando y duro (véanse Figuras 10-40*C* y *D* y 10-44). En los casos graves asociados a labio leporino, la hendidura del paladar se extiende a través de la porción alveolar del maxilar superior y los labios en ambos lados (véanse Figuras 10-40*G* y *H* y 10-41*B*).

La **base embriológica del paladar hendido** es una falta de acercamiento y fusión de las masas mesenquimatosas de las prolongaciones palatinas laterales, tanto entre sí como con el tabique nasal, o el margen posterior de la prolongación palatina media (véanse Figuras 10-33*D* y 10-40). Las hendiduras uni y bilaterales del paladar se dividen en tres clases:

- Las *hendiduras del paladar anterior* (primario) (esto es, hendiduras anteriores a la fosa incisiva) proceden de la falta de acercamiento y fusión de las masas mesenquimatosas de las prolongaciones palatinas laterales con el mesénquima del paladar primario (véase Figura 10-40*E* y *F*).
- Las hendiduras del paladar posterior (secundario) (es decir, hendiduras posteriores a la fosa incisiva) son consecuencia de la falta de acercamiento y fusión de las masas mesenquimatosas de las prolongaciones palatinas laterales entre sí y con el tabique nasal (véase Figura 10-40*B, C* y *D*).
- Las *hendiduras de las partes anterior y posterior del paladar* (esto es, hendiduras de los paladares primario y secundario) se deben a la falta de acercamiento y fusión de las masas mesenquimatosas de las prolongaciones palatinas laterales con el mesénquima del paladar primario, entre sí y con el tabique nasal (véanse Figuras 10-40*G* y *H* y 10-41).

La mayoría de las hendiduras de labio y paladar se deben a factores múltiples (**herencia multifactorial;** véase Capítulo 8): genéticos y no genéticos, cada uno de los cuales origina una alteración del desarrollo menor. No se conoce aún de qué forma los factores teratogénicos inducen labio leporino y paladar hendido.

Algunas hendiduras del labio o paladar forman parte de síndromes determinados por mutaciones de genes únicos. Otras hendiduras forman parte de síndromes cromosómicos, especialmente la **trisomía del cromosoma 13** (véase Capítulo 8). Un número pequeño de casos de estas anomalías parecen ser debidas a agentes teratogénicos (como fármacos anticonvulsivantes). Los estudios con gemelos indican que los factores genéticos poseen una importancia mayor en el labio hendido, con o sin paladar leporino, que en este último aislado. Un hermano de un niño con paladar hendido presenta un riesgo alto de tener esta anomalía, pero no de labio leporino. La hendidura del labio y proceso alveolar del maxilar superior que continúa en el paladar suele transmitirse a través de un gen ligado al sexo masculino. Cuando ninguno de los progenitores está afectado, el *riesgo de recidiva* en hijos posteriores (hermanos o hermanas) es de aproximadamente un 4%. El hecho que las prolongaciones palatinas se fusionen alrededor de una semana más tarde en mujeres puede explicar por qué el paladar hendido aislado es más frecuente en mujeres que en varones.

Hendiduras faciales

Se pueden producir diversos tipos de hendidura facial, pero todos ellos son extremadamente poco frecuentes. Las hendiduras graves se suelen asociar a anomalías macroscópicas de la cabeza. Con frecuencia, las *hendiduras faciales oblicuas* (fisuras orbitofaciales) son bilaterales y se extienden desde el labio superior hasta el borde medio de la órbita (véase Figura 10-45*C*).

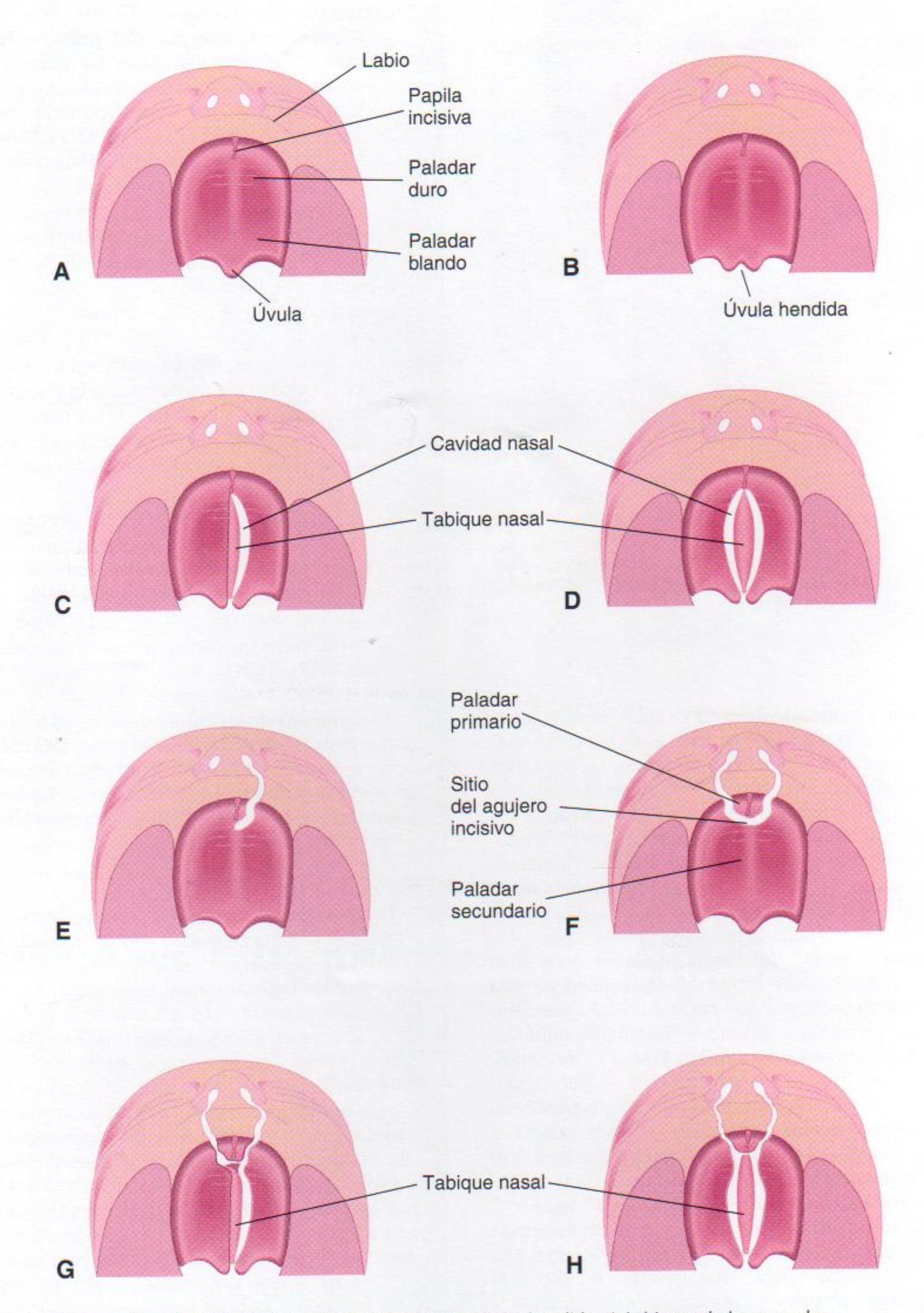


Figura 10-40. Diversos tipos de labio leporino y paladar hendido. *A,* Labio y paladar normales. *B,* Úvula hendida. *C,* Hendidura unilateral del paladar posterior o secundario. *D,* Hendidura bilateral del paladar posterior. *E,* Hendidura unilateral completa del labio y proceso alveolar del maxilar superior con hendidura unilateral del paladar anterior o primario. *F,* Hendidura bilateral completa de labio y procesos alveolares de los maxilares superiores con hendidura bilateral del paladar anterior. *G,* Hendidura bilateral completa de labio y procesos alveolares de los maxilares superiores con hendidura bilateral del paladar anterior y hendidura unilateral del paladar posterior. *H,* Hendidura bilateral completa de labio y procesos alveolares de los maxilares superiores con hendidura bilateral completa de paladar anterior y posterior.



A



B

Figura 10 - 41. Fotografías de diversas anomalías congénitas de labio y paladar. *A,* Paciente con labio leporino unilateral izquierdo y paladar hendido. *B,* Paciente con labio leporino bilateral izquierdo y paladar hendido. (Cortesía de Dr. Barry H. Grayson y Dr. Bruno L. Vendittelli, New York University Medical Center, Institute of Reconstructive Plastic Surgery, Nueva York, NY, EE.UU.)

Cuando esto sucede, los conductos nasolagrimales son surcos abiertos (surcos nasolagrimales persistentes). Las hendiduras faciales oblicuas asociadas a labio leporino son consecuencia de la falta de fusión de las masas mesenquimatosas de las prominencias maxilares con las prominencias nasales laterales y mediales. Las hendiduras faciales laterales o transversales van de la boca al oído. Las hendiduras bilaterales dan lugar a una boca de gran tamaño, un trastorno conocido como *macrostomía* (véase Figura 10-45*D*). En varios casos, las hendiduras de las mejillas se extienden casi hasta los oídos.

Otras anomalías faciales

La *microstomía* (boca pequeña) congénita proviene de una fusión excesiva de las masas mesenquimatosas de las prominencias maxilares y mandibulares del primer arco (véase Figura 10-45*E*). En varios casos, la anomalía se puede relacionar con el desarrollo insuficiente (hipoplasia) de la mandíbula. La *ausencia de la nariz* se produce cuando no se forman las placodas nasales. La presencia de una *narina* es consecuencia de la formación de una única placoda nasal (véase Figura 10-45*E*). La *nariz bífida* se debe a la falta de unión completa de las prominencias nasales mediales; las

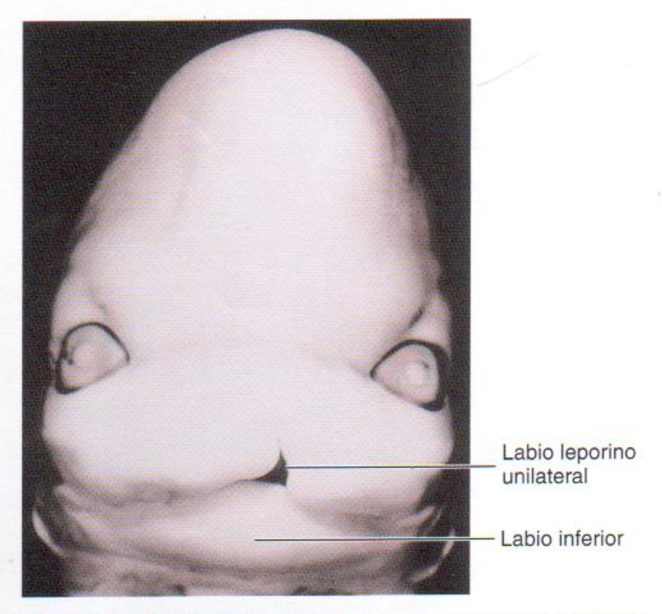


Figura 10 - 42. Vista ventral de la cara de un embrión en el estadio 20 de Carnegie (unos 51 días) con labio leporino unilateral. (Tomado de Nishimura H y col.: *Prenatal Development of the Human With Special Reference to Craniofacial Structures: An Atlas.* Bethesda, US Department of Health, Education, and Welfare, NIH, 1977, EE.UU.)

narinas están muy separadas y el puente nasal es bífido (véase Figura 10-45**F**). En sus formas leves, existe un surco en la punta de la nariz.

A comienzos del segundo trimestre (véase Figura 10-26) es posible identificar mediante ecografía las características de la cara fetal. Mediante esta técnica (Figura 10-46) se pueden reconocer fácilmente las anomalías de la cara fetal, como el labio leporino.

Resumen del aparato faríngeo

A lo largo de la cuarta y quinta semanas, la faringe primitiva está limitada lateralmente por los **arcos faríngeos.** Cada uno de ellos consta de un núcleo de mesénquima cubierto externamente por ectodermo e internamente por endodermo. El mesénquima original de cada arco proviene del mesodermo; posteriormente, las **células de la cresta neural** migran hacia los arcos y constituyen la fuente principal de sus componentes de tejido conjuntivo, incluyendo cartílago, hueso y ligamentos de las regiones bucal y facial. Cada arco faríngeo contiene una arteria, un cilindro de cartílago, un nervio y un componente muscular. A nivel externo, los arcos faríngeos están separados por **hendiduras faríngeas.** En su parte interna, los arcos están separados por evaginaciones de la faringe o **bolsas faríngeas.** En los puntos donde el ectodermo de una hendidura entra en contacto con el endodermo de una bolsa se forman **membranas faríngeas.** Los arcos, hendiduras y membranas constituyen el aparato faríngeo. El desarrollo de la lengua, cara, labios, mentones, paladar, faringe y cuello implica en gran medida la transformación del aparato faríngeo en estructuras adultas. Los derivados adultos de los diversos componentes de los arcos faríngeos se resumen en la Tabla 10-1, mientras que los derivados de las bolsas se muestran en la Figura 10-8. Las *hendiduras faríngeas* desaparecen, salvo el pri-

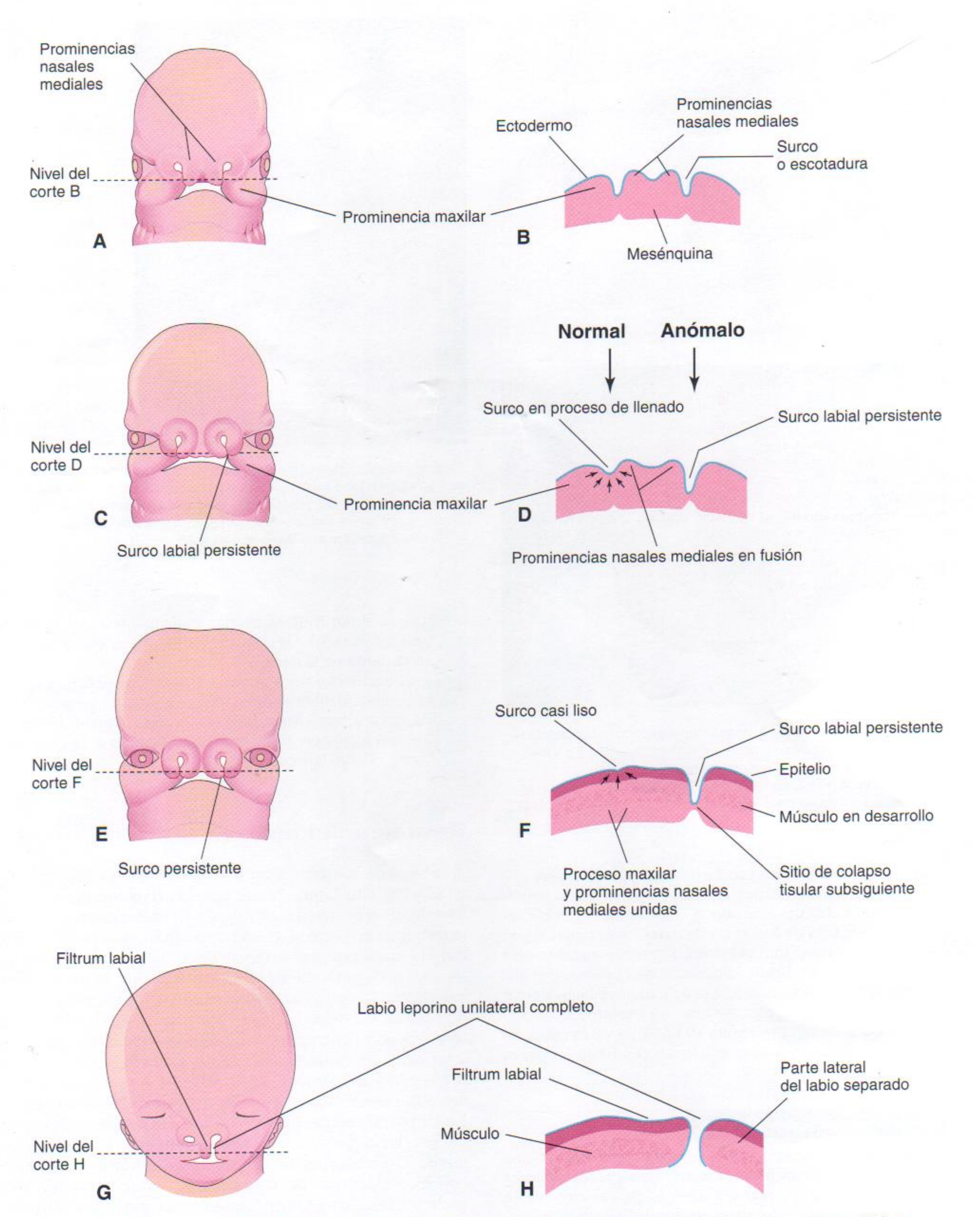


Figura 10 - 43. Dibujos que ilustran la base embriológica del labio leporino unilateral completo. *A,* Embrión de cinco semanas. *B,* Corte horizontal de la cabeza que muestra los surcos entre las prominencias maxilares y la unión con las prominencias nasales mediales. *C,* Embrión de seis semanas con un surco labial persistente en el lado izquierdo. *D,* Corte horizontal a través de la cabeza que muestra el relleno gradual del surco en el lado derecho tras la proliferación de mesénquima *(flechas)*. *E,* Embrión de siete semanas. *F,* Corte horizontal a través de la cabeza que muestra que el epitelio a la derecha casi se ha expulsado del surco entre la maxila y la prominencia nasal medial. *G,* Feto de 10 semanas con labio leporino unilateral completo. *H,* Corte horizontal de la cabeza después de estirarse el epitelio y romperse los tejidos en el suelo del surco labial persistente en el lado izquierdo, formando un labio leporino unilateral completo.

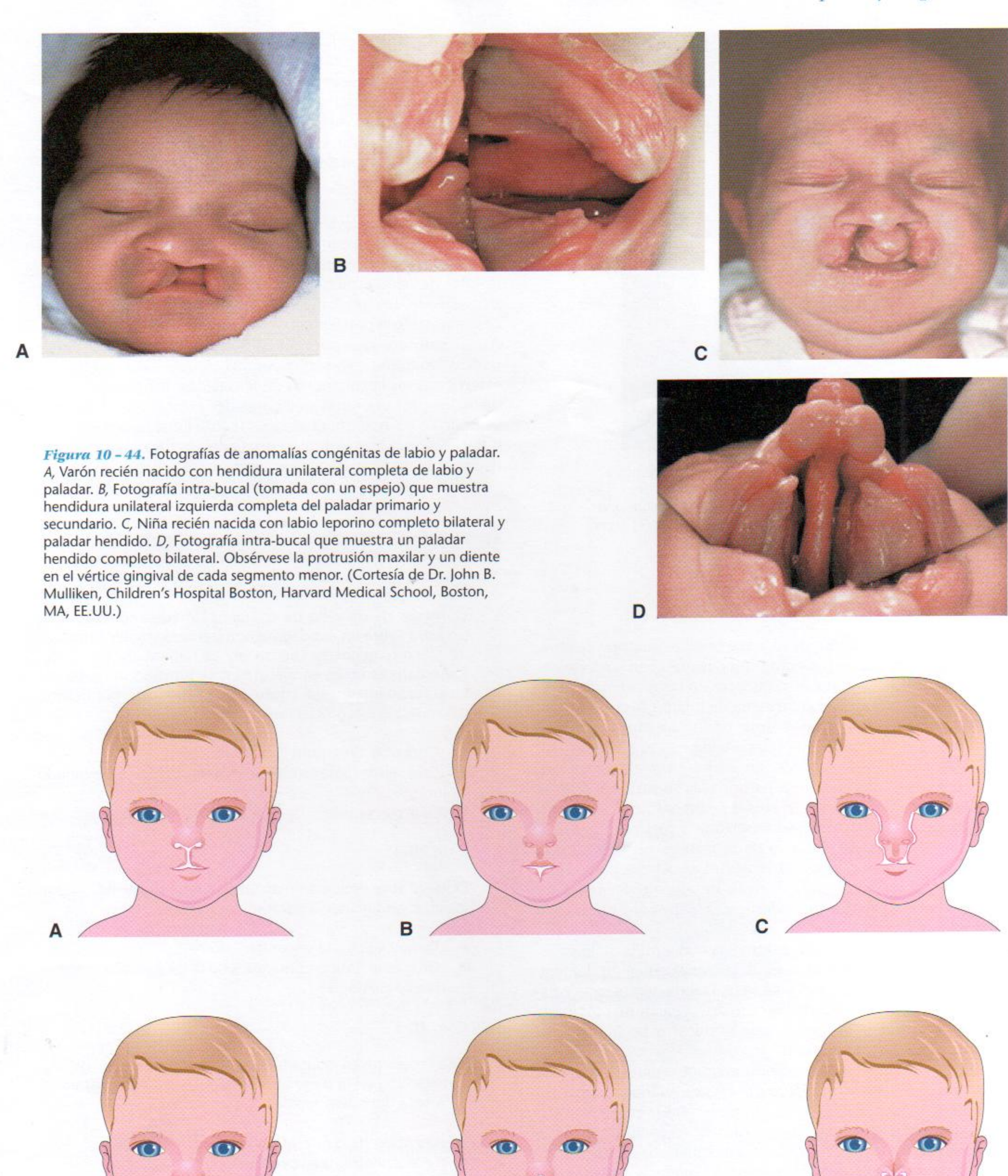


Figura 10-44. Fotografías de anomalías congénitas de labio y paladar. *A,* Varón recién nacido con hendidura unilateral completa de labio y paladar. *B,* Fotografía intra-bucal (tomada con un espejo) que muestra hendidura unilateral izquierda completa del paladar primario y secundario. *C,* Niña recién nacida con labio leporino completo bilateral y paladar hendido. *D,* Fotografía intra-bucal que muestra un paladar hendido completo bilateral. Obsérvese la protrusión maxilar y un diente en el vértice gingival de cada segmento menor. (Cortesía de Dr. John B. Mulliken, Children's Hospital Boston, Harvard Medical School, Boston, MA, EE.UU.)

Figura 10-45. Dibujos de anomalías congénitas raras de la cara. *A,* Hendidura media del labio superior. *B,* Hendidura media del labio inferior. *C,* Hendiduras faciales oblicuas bilaterales con labio leporino bilateral completo. *D,* Macrostomía. *E,* Narina única y microstomía; estas anomalías no suelen presentarse juntas. *F,* Nariz bífida y labio leporino medio incompleto.

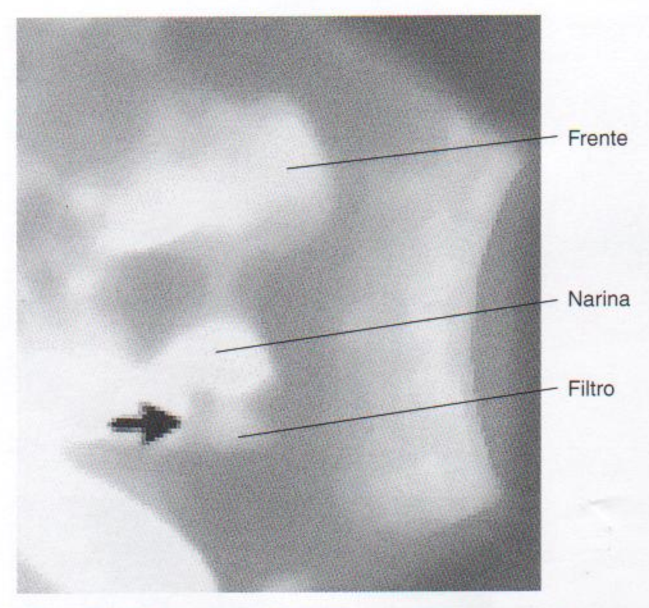


Figura 10 - 46. Imágenes ecográficas de la cabeza fetal (tercer trimestre) que muestran un labio leporino unilateral *(flecha)*. (Cortesía del Dr. Greg J. Reid, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of Manitoba, Women's Center, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

mer par, que se mantiene como el *meato acústico externo*. Las membranas faríngeas también desaparecen, con excepción del primer par, que se convierte en las *membranas timpánicas*. La primera bolsa faríngea da lugar a la *cavidad timpánica*, antro mastoideo y trompa faringotimpánica. La segunda bolsa faríngea está relacionada con el desarrollo de la amígdala palatina. El *timo* procede del tercer par de bolsas faríngeas y las *glándulas paratiroides* se forman a partir del tercer y cuarto pares de bolsas faríngeas.

La **glándula tiroides** se desarrolla a partir de un crecimiento hacia abajo del suelo de la faringe primitiva en la región en la que se forma la lengua. Las células parafoliculares (C) de esta glándula derivan de los *cuerpos ultimofaríngeos*, que a su vez proceden principalmente del cuarto par de bolsas faríngeas.

La mayor parte de las anomalías congénitas de la cabeza y el cuello se originan durante la transformación del aparato faríngeo en estructuras adultas. Los quistes, senos y fístulas branquiales se pueden desarrollar a partir de porciones del segundo arco faríngeo, seno cervical o segunda bolsa faríngea que no se obliteran.

Una *glándula tiroides ectópica* aparece cuando el tiroides no logra descender completamente desde su localización inicial en la lengua. El conducto tirogloso puede persistir o sus remanentes pueden dar lugar a *quistes del conducto tirogloso* y *masas de tejido tiroideo ectópico*. Los quistes infectados pueden perforar la piel y formar *senos del conducto tirogloso* que se abren de manera anterior en el plano medio del cuello.

Debido a la complejidad del desarrollo de la cara y del paladar, las anomalías congénitas de ambas estructuras son comunes. Las anomalías se deben fundamentalmente al *desarrollo erróneo del tejido de la cresta neural* que origina los primordios esqueléticos y de tejido conjuntivo de la cara. Se puede producir una deficiencia en el número de células de la cresta neural, una migración incompleta hacia la cara o un fallo en su capacidad inductiva. Las anomalías de la cara y el paladar proceden de una interrupción del desarrollo o una ausencia de fusión de las prominencias faciales y las prolongaciones palatinas implicadas.

El **labio leporino** representa una anomalía congénita frecuente. A pesar de estar asociado habitualmente al paladar hendido, ambos defectos constituyen *anomalías distintas desde el punto de vista etiológico que afectan a procesos del desarrollo diferentes producidos en etapas distintas*. El labio leporino procede de la falta de fusión de las masas mesenquimatosas de las prominencias nasales mediales y maxilares, mientras que el **paladar hendido** es consecuencia de la falta de acercamiento y unión de las masas mesenquimatosas de las prolongaciones palatinas. Casi todos los casos de labio leporino, con o sin paladar hendido acompañante, son causados por una combinación de factores genéticos y ambientales *(herencia multifactorial)*. Dichos factores interfieren en la migración de las *células de la cresta neural* hacia las prominencias maxilares del primer arco faríngeo. Cuando el número de células es insuficiente, se puede producir la hendidura del labio o paladar. Podrían estar implicados otros mecanismos celulares y moleculares.

Problemas con orientación clínica

Caso 10-1

La madre de un niño de dos años de edad consultó a su pediatra sobre un exudado intermitente de material mucoide por un pequeño orificio en un lateral de su cuello. Presentaba también enrojecimiento y tumefacción extensos en el tercio interior del cuello, inmediatamente por delante del músculo esternocleidomastoideo.

- ¿Cuál es el diagnóstico más probable?
- ¿Cuál es la base embriológica probable del exudado intermitente?
- Analice la etiología de esta anomalía congénita

Caso 10-2

Durante una tiroidectomía subtotal, el cirujano sólo pudo localizar una glándula paratiroides inferior.

- ¿Dónde se podría encontrar la otra?
- ¿Cuál es la base embriológica de la localización ectópica de esta glándula?

Caso 10-3

Una mujer joven consultó con su médico acerca de una tumefacción en la parte anterior del cuello, inmediatamente debajo del hueso hioides.

- ¿Qué tipo de quiste presenta?
- ¿Se encuentran siempre en el plano medio?
- Comente su origen embriológico.
- ¿Con qué se podría confundir dicha tumefacción?

Caso 10-4

Un varón nació con un labio leporino unilateral que se extendía hasta el suelo de la nariz y a través del proceso alveolar del maxilar superior.

- ¿Cuál es el fundamento embriológico de este tipo de anomalías?
- Ninguno de los padres presentaba labio leporino ni paladar hendido. ¿Es probable que influyan factores genéticos?
- ¿Son más frecuentes estas anomalías en varones?
- ¿Cuál es la posibilidad de que el siguiente niño tenga un labio leporino?

Caso 10-5

Una mujer epiléptica que se trató con un anticonvulsivante durante su embarazo tuvo un niño con labio leporino y paladar hendido.

- ¿Existen indicios que sugieran que estos fármacos aumentan la frecuencia de estas anomalías?
- Analice las etiologías respectivas de estas dos anomalías.

Caso 10-6

Una madre consultó en el pediatra porque su hijo nació con la punta de la lengua unida al suelo de la boca.

- ¿Cómo se llama este trastorno?
- ¿Es un trastorno frecuente?
- Comente el origen embriológico de esta lesión menor.
- ¿Qué complicaciones puede causar?

El análisis de estos problemas aparece al final del libro.

Bibliografía y lecturas recomendadas

Benacerraf BR: Ultrasound evaluation of the fetal face. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Bhatnagar KP, Kennedy RC, Baron G, et al: Number of mitral cells and the bulb volume in the aging human olfactory bulb: a quantitative morphological study. *Anat Rec 218*:73, 1987.

Bhatnagar KP, Smith TD, Winstead W. The human vomeronasal organ: Part IV: nasopalatine recess, nasopalatine fossa and the VNO: incidence, topography, endoscopy, and ultrastructure. *Amer J Rhinology* (in press).

Bhatnagar KP, Meisami E: Vomeronasal organ in bats and primates: extremes of structural variability and its phylogenetic implications. *Microscopy Research and Technique 43*:465, 1998.

Bhatnagar KP, Smith TD: The human vomeronasal organ. Part III: Postnatal development from infancy through the ninth decade. *J Anat 199*:289, 2001.

Bockman DE, Kirby ML: Dependence of thymus development on derivatives of the neural crest. *Science 223*:498, 1984.

Breitsprecher L, Fanghanel J, Waite P, Steding G. Gasser R: Are there any new findings concerning the embryology and functional anatomy of the human muscles of facial expression? A contribution to the point selection, skin incision, and the muscle reconstruction for primary cheilo-rhinoplasties in patients with uni- and bilateral CLP. *Mund Kiefer Gesichtschir 6*:102, 2002.

Clementi M, Tenconi R, Bianchi F, et al: Evaluation of prenatal diagnosis of cleft lip with or without cleft palate by ultrasound: experience from 20 European registries. *Prenatal Diagn 20*:870, 2000.

Cockell A, Lees M: Prenatal diagnosis and management of orofacial clefts. *Prenat Diagn 20*:149, 2000.

Ferguson MWJ: Palate development. *Development 103 (Suppl)*:41, 1988.

Fisher DA, Polk DH: Development of the thyroid. *Bailliere's Clin Endocrin Metabol 3*:627, 1989.

Garg V, Yamagishi C, Hu T, et al: *Tbx1*, a DiGeorge syndrome candidate gene, is regulated by Sonic hedgehog during pharyngeal arch development. *Dev Biol 235*:62, 2001.

Gartner LP, Hiatt JL: *Color Textbook of Histology*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001.

Gasser RF, Shigihara S, Shimada K: Three-dimensional development of the facial nerve path through the ear region in human embryos. *Am Otol Rhinol Laryngol 103*:395, 1994.

Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Levin LS: *Syndromes of the Head and Neck*, 3rd ed. New York, Oxford University Press, 1990.

Hall BK: *The Neural Crest in Development and Evolution*. New York Springer-Verlag, 1999.

Hall BK, Miyake T: Divide, accumulate, differentiate: cell condensation in skeletal development revisited. *Int J Dev Biol 39*:881, 1995.

Hinrichsen K: The early development of morphology and patterns of the face in the human embryo. *Adv Anat Embryol Cell Biol 98*:1–79, 1985.

Jones KL: *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997.

Kuratani S, Aizawa S: Patterning of the cranial nerves in the chick embryo is dependent on cranial mesoderm and rhombomeric metamerism. *Develop Growth Differ 37*:717, 1995.

Lale SM, Lele MS, Anderson VM: The thymus in infancy and childhood. *Chest Surg Clin NA 11*:233, 2001.

Lee W, McNie B, Chaiworapongsa T, et al: Three-dimensional ultrasonographic presentation of micrognathia. *J Ultrasound Med 21*:775, 2002.

Leung AKC, Wong AL, Robson WLLM: Ectopic thyroid gland simulating a thyroglossal duct cyst: a case report. *Can J Surg 38*:87, 1995.

Miyake T, Cameron AM, Hall BK: Stage-specific onset of condensation and matrix deposition for Meckel's and first arch cartilages in inbred C57BL/6 mice. *J Craniofac Dev Biol 16*:32, 1996.

Moore KL, Dalley AD: *Clinically Oriented Anatomy*, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 2000.

Niermeyer MF, Van der Meulen JC: Genetics of craniofacial malformation. *In* Stricker M, Van der Meulen JC, Raphael B, Mazzola R (eds): *Craniofacial Malformations*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1990.

Nishimura Y: Embryological study of nasal cavity development in human embryos with reference to congenital nostril atresia. *Acta Anat 147*:140, 1993.

Noden DM: Cell movements and control of patterned tissue assembly during craniofacial development. *J Craniofac Genet Dev Biol 11*:192, 1991.

Noden DM: Interactions and fates of avian craniofacial mesenchyme. *Development 103 (Suppl)*:121, 1988.

Noden DM, Marcucio R, Borycki AG, et al: Differentiation of avian craniofacial muscles: 1. Patterns of early regulatory gene expression and myosin heavy chain synthesis. *Dev Dyn 216*:96, 1999.

Noden DM: Vertebrate craniofacial development: novel approaches and new dilemmas. *Curr Opin Genet Dev 2*:576, 1992.

Ogawa GSH, Gonnering RS: Congenital nasolacrimal duct obstruction. *J Pediatr 119*:12, 1991.

Pleifer G (ed): *Craniofacial Abnormalities and Clefts of the Lip, Alveolus and Palate*. New York, Georg Thieme Verlag, 1991.

Sandham A: Embryonic head posture and palatal shelf elevation. *Early Hum Dev 11*:69, 1985a.
Sandham A: Classification of clefting deformity. *Early Hum Dev 12*:81, 1985b.
Sandham A, Nelson R: Embryology of the middle third of the face. *Early Hum Dev 10*:313, 1985c.
Sata I, Ishikawa H, Shimada K, et al: Morphology and analysis of the development of the human temporomandibular joint and masticatory muscle. *Acta Anat 149*:55, 1994.
Severtson M, Petruzzelli GJ: Macroglossia. *Otolaryngol Head Neck Surg 114*:501, 1996.
Sivan E, Chan L, Mallozzi-Eberle A: Sonographic imaging of the fetal face and the establishment of normative dimensions for chin length and upper lip width. *Am J Perinatol 14*:191, 1997.
Smith TD, Siegel MI, Bhatnagar KP: Reappraisal of the vomeronasal system of catarrhine primates: ontogeny, morphology, functionality, and persisting questions. *Anat Rec (New Anatomist) 265*:176, 2001.
Smith TD, Siegel MI, Bonar CJ, Bhatnagar KP, et al: The existence of the vomeronasal organ in postnatal chimpanzees and evidence for its homology to that of humans. *J Anat 198*:77, 2001.
Smith TD, Bhatnagar KP: The human vomeronasal organ. Part II: prenatal development. *J Anat 197*:421, 2000.
Sohal GS, Ali AA, Ali MM: Ventral neural tube cells differentiate into craniofacial skeletal muscles. *Biochem Biophys Res Commun 252*:675, 1998.
Sperber GH: *Craniofacial Development*. Hamilton, BC Decker, 2001.
Spinner RJ, Moore KL, Gottfried MR, et al: Thoracic intrathymic thyroid. *Ann Surg 220*:91, 1994.
Stricker M, Raphael B, Van der Meulen J, Mazzola R: Craniofacial growth and development. *In* Stricker M, Van der Meulen JC, Raphael B, Mazzola R (eds): *Craniofacial Malformations*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1990.
Sulik KK: Craniofacial development. *In* Turvey TA, Vig KWL, Fonseca RJ (eds): *Facial Clefts and Craniosynostosis. Principles and Management*. Philadephia, WB Saunders, 1996.
Van Vliet G: Treatment of congenital hypothyroidism. *Lancet 358*:86, 2001.
Van der Meulen J, Mozzola B, Stricker M, Raphael B: Classification of craniofacial malformations. *In* Stricker M, Van der Meulen JC, Raphael B, Mazzola R (eds): *Craniofacial Malformations*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1990.
Vanderas AP: Incidence of cleft lip, cleft palate, and cleft lip and palate among races: a review. *Cleft Palate J 24*:216, 1987.
Vermeij-Keers C: Craniofacial embryology and morphogenesis: normal and abnormal. *In* Stricker M, Van der Meulen JC, Raphael B, Mazzola R (eds): *Craniofacial Malformations*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1990.
Wedden SE, Ralphs JR, Tickle C: Pattern formation in the facial primordia. *Development 103 (suppl)*:31, 1988.
Zalel Y, Gamzu R, Mashiach S, et al: The development of the fetal thymus: an in utero sonographic evaluation. *Prenat Diagn 22*:114, 2002.

11

El aparato respiratorio

El desarrollo de los órganos respiratorios superiores, como las cavidades nasales, se describe en el Capítulo 10. Los **órganos respiratorios inferiores** (laringe, tráquea, bronquios y pulmones) comienzan a formarse durante la cuarta semana de desarrollo. Alrededor del día 28 aparece el **primordio respiratorio** como una evaginación medial del extremo caudal de la pared ventral de la faringe primitiva, la **hendidura laringotraqueal** (Figura 11-1*C*). Este primordio del árbol traqueobronquial se desarrolla caudal al cuarto par de bolsas faríngeas. El endodermo que reviste la hendidura laringotraqueal da lugar al epitelio y las glándulas de la laringe, la tráquea y los bronquios y al epitelio pulmonar. El tejido conjuntivo, el cartílago y el músculo liso de dichas estructuras se desarrolla a partir del mesodermo esplácnico que rodea al intestino anterior (véase Figura 11-4*A*). Hacia el final de la cuarta semana, la hendidura laringotraqueal se ha evaginado para formar un **divertículo respiratorio** (yema pulmonar) a modo de bolsa, situado en posición ventral respecto a la parte caudal del intestino anterior (Figuras 11-1*B* y 11-2*A*). Conforme se elonga este divertículo, se reviste de mesénquima esplácnico y su extremo distal aumenta de tamaño y origina una **yema traqueal** globular (véase Figura 11-2*B*). El divertículo respiratorio se separa pronto de la **faringe primitiva;** sin embargo, mantiene la comunicación con ella a través de la *entrada de la laringe primitiva* (véase Figura 11-2*C*). Se desarrollan **pliegues traqueoesofágicos** longitudinales en el divertículo laringotraqueal, que se acercan entre sí y fusionan, dando lugar a una división conocida como **tabique traqueoesofágico** (véase Figura 11-2*D* y *E*). Este tabique divide a la porción craneal del intestino anterior en una parte ventral, el **tubo laringotraqueal** (primordio de laringe, tráquea, bronquios y pulmones) y una parte dorsal (primordio de la orofaringe y el esófago) (véase Figura 11-2*F*). La abertura de este tubo en la faringe se convierte en la **entrada laríngea primitiva** (véanse Figuras 11-2*C* y 11-3*C*).

Desarrollo de la laringe

El revestimiento epitelial de la laringe se desarrolla a partir del endodermo del extremo craneal del tubo laringotraqueal. Los **cartílagos de la laringe** se forman a partir de los cartílagos del cuarto y sexto pares de arcos faríngeos (véase Capítulo 10). Estos cartílagos se desarrollan a partir del mesénquima procedente de *células de la cresta neural.* El mesénquima del extremo craneal del tubo laringotraqueal prolifera con rapidez y da lugar a las **tumefacciones aritenoides** en pares (véase Figura 11-3*B*). Estas tumefacciones crecen hacia la lengua, convirtiendo la apertura en forma de hendidura, la **glotis primitiva,** en una **entrada laríngea** en forma de T y reduciendo la luz laríngea a una hendidura estrecha. El epitelio laríngeo prolifera rápidamente y origina una *oclusión temporal de la luz laríngea*. La recanalización de la laringe suele ocurrir a lo largo de la décima semana, proceso durante el cual se forman los *ventrículos laríngeos*. Estos fondos de saco están limitados por unos repliegues de mucosa que se convierten en los *pliegues vocales* (cuerdas) y los *pliegues vestibulares*.

La **epiglotis** se desarrolla a partir de la parte caudal de la *eminencia hipofaríngea*, una prominencia producida por proliferación del mesénquima de los extremos ventrales de los arcos faríngeos tercero y cuarto (véase Figura 11-3*B* a *D*). La porción rostral de esta eminencia constituye el tercio posterior de la parte faríngea de la lengua (véase Capítulo 10).

Como los **músculos laríngeos** se desarrollan a partir de mioblastos de los pares de arcos faríngeos cuarto y sexto, están inervados por las ramas laríngeas del nervio vago (PC X) asociado a estos arcos (véase Tabla 10-1). El crecimiento de la laringe y la epiglotis es rápido durante los primeros tres años de vida tras el nacimiento, momento en que la epiglotis ha alcanzado su forma adulta.

Atresia laríngea

Esta anomalía poco frecuente es consecuencia de la falta de recanalización de la laringe y comporta la obstrucción de las vías respiratorias superiores fetales, denominándose **síndrome de obstrucción congénita de las vías respiratorias altas** (SOCVRA). En posición distal a la atresia (bloqueo) o la estenosis (estrechamiento), las vías respiratorias se dilatan, los pulmones aumentan de tamaño y son ecogénicos (capaces de producir eco), el diafragma está aplanado o invertido y existe ascitis fetal o hidropesía (acumulación de líquido seroso).

Membrana laríngea

Esta anomalía poco común procede de la recanalización incompleta de la laringe durante la décima semana. Se forma una red membranosa a nivel de los pliegues vocales que obstruye parcialmente las vías respiratorias.

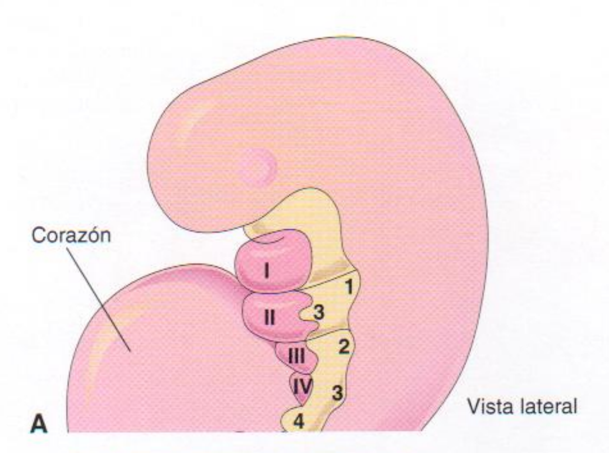
Desarrollo de la tráquea

El revestimiento endodérmico del tubo laringotraqueal distal a la laringe se diferencia en el epitelio y las glándulas de la tráquea y en el epitelio pulmonar. El cartílago, el tejido conjuntivo y los músculos de la tráquea derivan del mesénquima esplácnico que rodea al citado tubo (Figura 11-4).

Fístula traqueoesofágica

En aproximadamente uno de cada 3.000 a 4.500 nacimientos aparece una **fístula** (comunicación anómala) entre la tráquea y el esófago (Figuras 11-5 y 11-6); la mayor parte de los recién nacidos afectados son varones. En más del 85% de los casos, la fístula se asocia a **atresia esofágica (AE).** La fístula traqueoesofágica **(FTE)** proviene de la división incompleta de la parte craneal del intestino anterior en las porciones respiratoria y esofágica durante la cuarta semana. La fusión incompleta de los pliegues traqueoesofágicos origina un **tabique traqueoesofágico defectuoso** y una FTE entre la tráquea y el esófago.

La fístula traqueoesofágica (FTE) constituye la anomalía más común de las vías respiratorias inferiores. Es posible distinguir cuatro variedades principales de FTE (véase Figura 11-5). La anomalía más frecuente es que la parte superior del esófago posea un extremo ciego *(atresia esofágica)* y que la parte inferior se una a la tráquea cerca de su bifurcación (véanse Figuras 11-5*A* y 11-6). Otras variedades de esta anomalía se ilustran en la figura 11-5*B* a *D.* Los niños nacidos con el tipo común de FTE y atresia esofágica tosen y se atragantan por la acumulación de cantidades excesivas de saliva en la boca y vías respiratorias altas. Cuando el niño intenta deglutir leche, este líquido llena rápidamente la bolsa esofágica y se regurgita. Asimismo, se puede pro-



Los números romanos indican los arcos faríngeos y los arábigos, las bolsas faríngeas

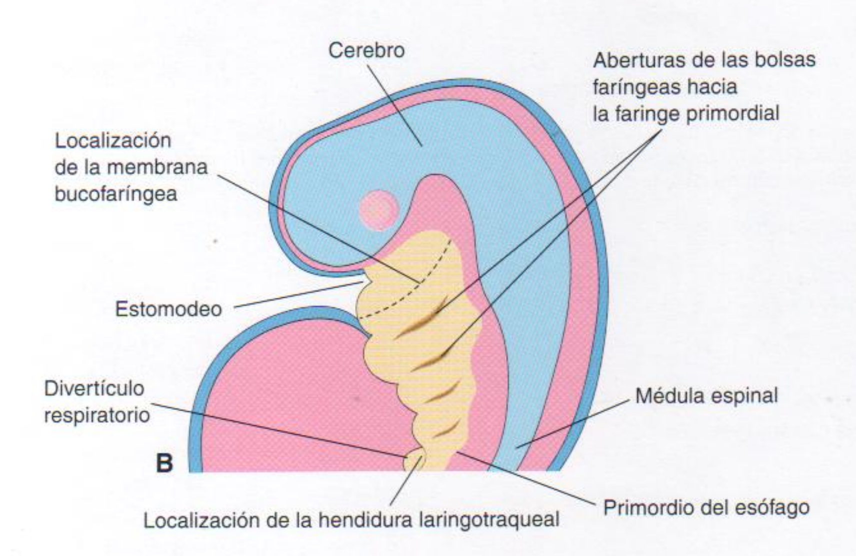
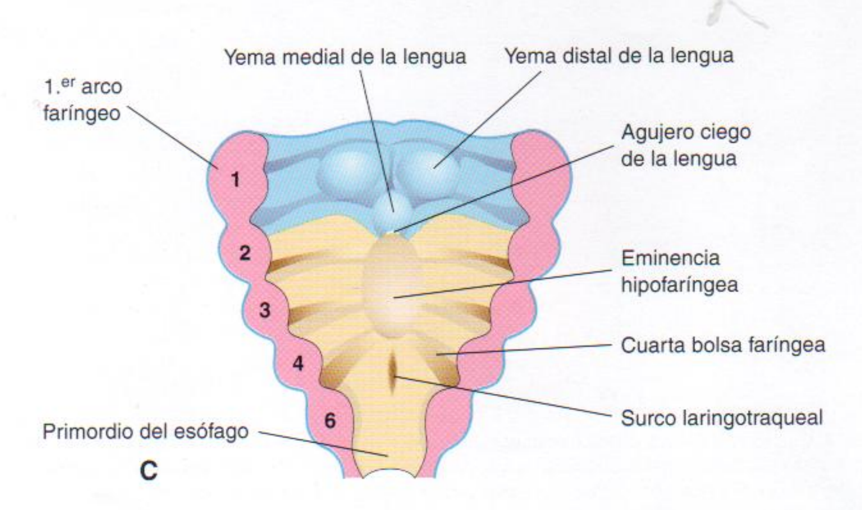


Figura 11 - 1. A, Imagen lateral de un embrión de cuatro semanas que ilustra la relación del aparato faríngeo con el sistema respiratorio en desarrollo. *B*, Corte sagital de la mitad craneal del embrión. *C*, Corte horizontal del embrión que muestra el piso de la faringe primitiva y la localización de la hendidura laringotraqueal.



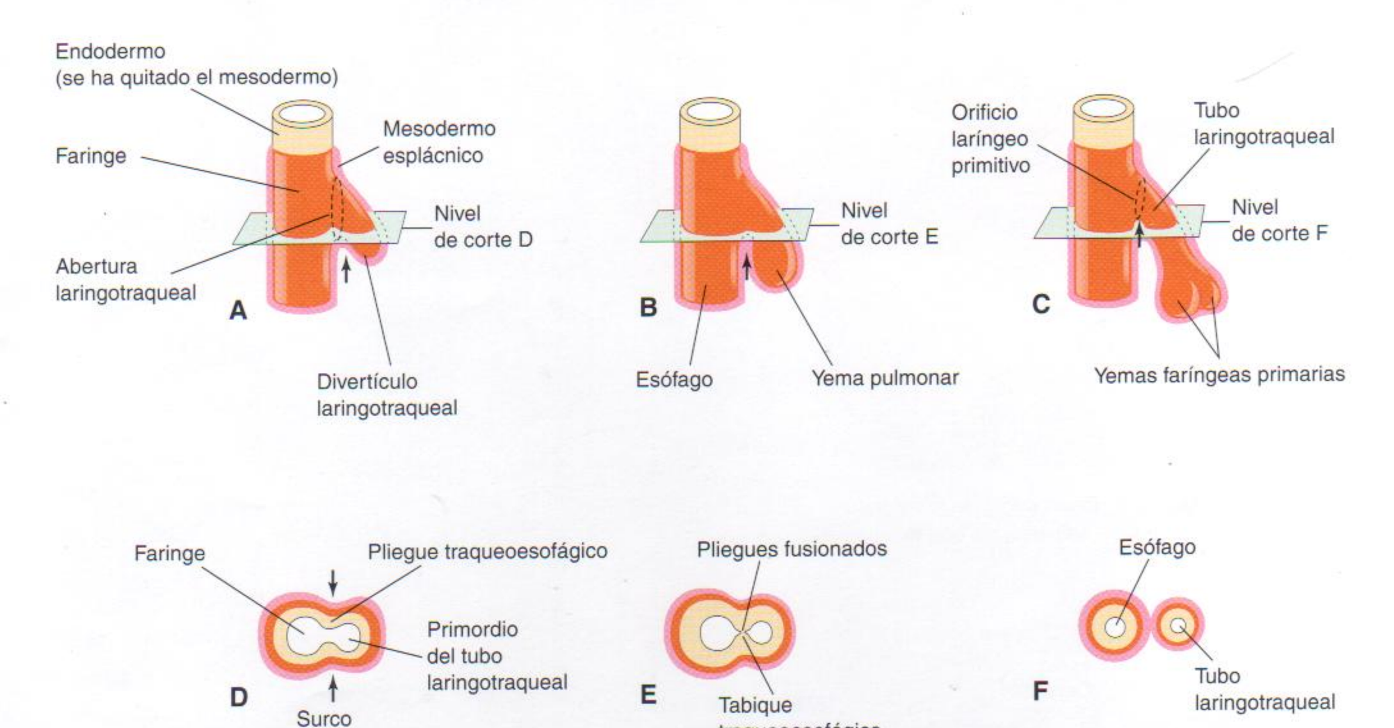
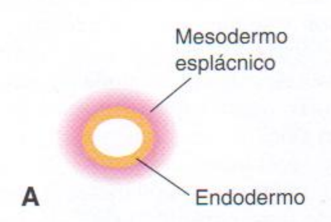


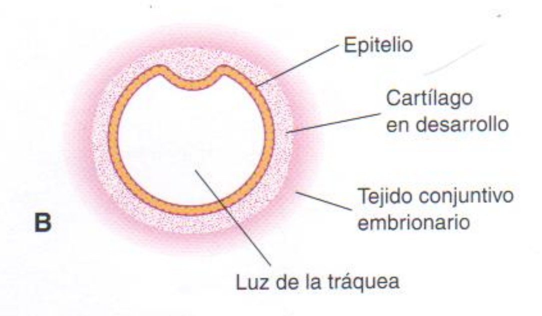
Figura 11 - 2. Ilustraciones de las etapas sucesivas del desarrollo del tabique traqueoesofágico durante la cuarta y quinta semanas. *A, B* y *C,* Vistas laterales de la parte caudal de la faringe primitiva, que muestran el divertículo respiratorio y la división del intestino anterior en el tubo esofágico y laringotraqueal. *D, E* y *F,* Cortes transversales que muestran la formación del tabique traqueoesofágico y la separación del intestino anterior en tubo laringotraqueal y esófago.

Agujero ciego
2
3
4
Eminencia hipofaríngea
4.° arco faríngeo
Hendidura laringotraqueal
A
Tumefacción
epiglótica
Entrada
laríngea
Tumefacciones
aritenoides
B

Agujero ciego
de la lengua
Epiglotis
Orificio laríngeo
C
Surco terminal
Amígdala
palatina
Raíz
de la lengua
Cartílagos
laríngeos
D

Figura 11 - 3. Etapas sucesivas del desarrollo de la laringe. *A,* Cuatro semanas. *B,* Cinco semanas. *C,* Seis semanas. *D,* Diez semanas. El epitelio de revestimiento interno de la laringe es de origen endodérmico. Los cartílagos y músculos de la laringe proceden del mesénquima en los arcos faríngeos cuarto y sexto. Obsérvese que la entrada laríngea cambia de una hendidura a una abertura en forma de T a medida que prolifera el mesénquima que rodea a la laringe en desarrollo.





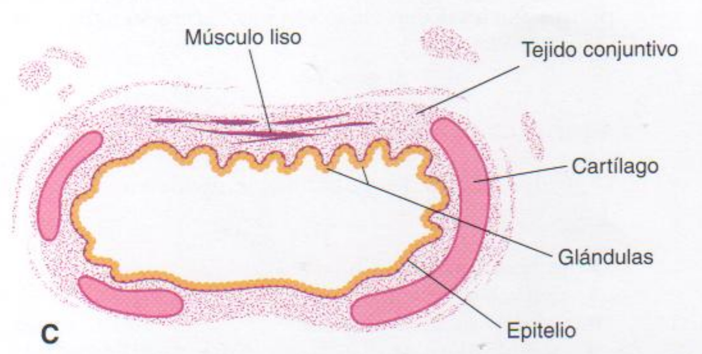




Figura 11 - 4. Dibujos de cortes transversales del tubo laringotraqueal que ilustran las etapas sucesivas del desarrollo de la tráquea. *A,* Cuatro semanas. *B,* Diez semanas. *C,* Once semanas. Obsérvese que el endodermo del tubo origina el epitelio y las glándulas de la tráquea, mientras que el mesénquima que rodea el tubo forma el tejido conjuntivo, el músculo y el cartílago. *D,* Microfotografía de un corte transversal de la tráquea en desarrollo a las 14 semanas. (*D,* tomado de Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embryology,* 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2000.)

ducir un reflujo de los contenidos gástricos desde el estómago a través de la fístula hacia la tráquea y los pulmones, produciendo ahogamiento y *neumonía* (inflamación de los pulmones). El **polihidramnios** (véase Capítulo 7) se asocia con frecuencia a la atresia esofágica y la FTE. El exceso de líquido amniótico se debe a que no llega a estómago e intestinos para su absorción y transferencia posterior a través de la placenta hacia la sangre materna para ser eliminada.

Hendidura laringotraqueoesofágica

En escasas ocasiones se puede producir un fallo en la separación completa de la laringe y la parte superior de la tráquea del esófago en un tramo variable. Los síntomas de esta anomalía congénita son similares a los de la fístula traqueoesofágica, pero en este caso la *afonía* (ausencia de voz) constituye una característica distintiva.

Estenosis y atresia traqueal

El estrechamiento (estenosis) y obstrucción (atresia) de la tráquea representan anomalías poco comunes que se suelen asociar a una de las variedades de la fístula traqueoesofágica. Probablemente, las estenosis y las atresias son consecuencia de la división desigual del intestino anterior en esófago y tráquea. En ocasiones hay una membrana de tejido que obstruye el flujo de aire *(atresia traqueal incompleta).*

Divertículo traqueal

Esta anomalía muy poco frecuente corresponde a una proyección tipo bronquio ciego desde la tráquea. La evaginación puede terminar en un tejido pulmonar de aspecto normal, formando un *lóbulo traqueal* en el pulmón.

Desarrollo de los bronquios y los pulmones

La yema pulmonar que se desarrolló en el extremo caudal del divertículo respiratorio durante la cuarta semana (véase Figura 11-2*B*) se divide enseguida en dos evaginaciones, las **yemas bronquiales primarias** (véanse Figuras 11-2*C* y 11-7*A*). Estas yemas crecen lateralmente hacia los canales pericardioperitoneales, los primordios de las cavidades pleurales (véase Figura 11-7*B*). Junto con el mesénquima esplácnico circundante, las yemas bronquiales se diferencian en los bronquios y sus ramificaciones pulmonares. A comienzos de la quinta semana, la conexión de cada yema bronquial con la tráquea aumenta de tamaño y forma el primordio de un **bronquio principal** (Figura 11-8). El bronquio principal derecho embrionario es ligeramente mayor que el izquierdo y su orientación es más vertical. Esta relación embrionaria se mantiene durante la vida adulta; por consiguiente, es más probable que un cuerpo extraño penetre en el bronquio derecho que en el izquierdo. Los bronquios principales se subdividen en **bronquios secundarios** que originan ramas lobulares, segmentarias e intra-

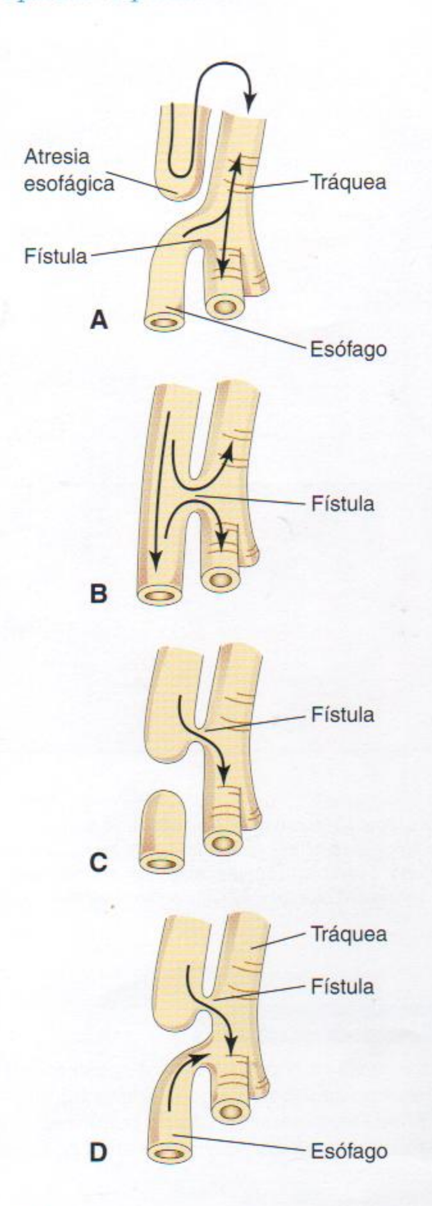


Figura 11 - 5. Esquemas de los cuatro tipos principales de fístula traqueoesofágica. Las flechas indican las posibles direcciones del flujo de los contenidos. En *A* se ilustra la atresia esofágica, que se acompaña de una fístula traqueoesofágica en más de 85% de los casos. *B,* Fístula entre la tráquea y el esófago. En *C,* el aire no puede penetrar en el esófago inferior y el estómago. El aire puede entrar en el esófago distal y el estómago en *D* y el contenido esofágico y gástrico pasar a la tráquea y los pulmones.

segmentarias (véase Figura 11-8). En el lado derecho el bronquio lobular superior se dirige al lóbulo superior del pulmón, mientras que el bronquio inferior se subdivide en dos bronquios, uno hacia el lóbulo medio del pulmón derecho y el otro hacia el lóbulo inferior. En la izquierda, los dos bronquios secundarios comunican con los lóbulos superior e inferior del pulmón. Cada bronquio lobular se ramifica progresivamente.

Los **bronquios segmentarios,** diez en el pulmón derecho y ocho o nueve en el izquierdo, inician su formación alrededor de la séptima semana. A medida que esto ocurre, el mesénquima circundante también se divide. Cada bronquio segmentario y su masa circundante de mesénquima constituyen el primordio de un **segmento broncopulmonar**. Hacia las 24 semanas, se han formado alrededor de 17 órdenes de ramificación y se han desarrollado los **bronquiolos respiratorios** (Figura 11-9*B*). Después del nacimiento se desarrollan otras siete divisiones adicionales.

Conforme se desarrollan los bronquios, las placas cartilaginosas se forman a partir del mesénquima esplácnico circundante. El músculo liso y el tejido conjuntivo bronquiales, así como el tejido conjuntivo y los capilares pulmonares, también provienen de este mesénquima. A medida que los pulmones se desarrollan, adquieren una capa de **pleura visceral** del mesénquima esplácnico (véase Figura 11-7). Al expandirse, los pulmones y las cavidades pleurales crecen en sentido caudal hacia el mesénquima de la pared corporal y pronto se encuentran en las proximidades del corazón. La pared torácica del cuerpo se recubre de una capa de **pleura parietal** derivada del mesodermo somático (véase Figura 11-7*B*).

Maduración de los pulmones

La maduración de los pulmones se divide en cuatro períodos:

- período seudoglandular
- período canalicular
- período sacular terminal
- período alveolar

Período seudoglandular (6 a 16 semanas)

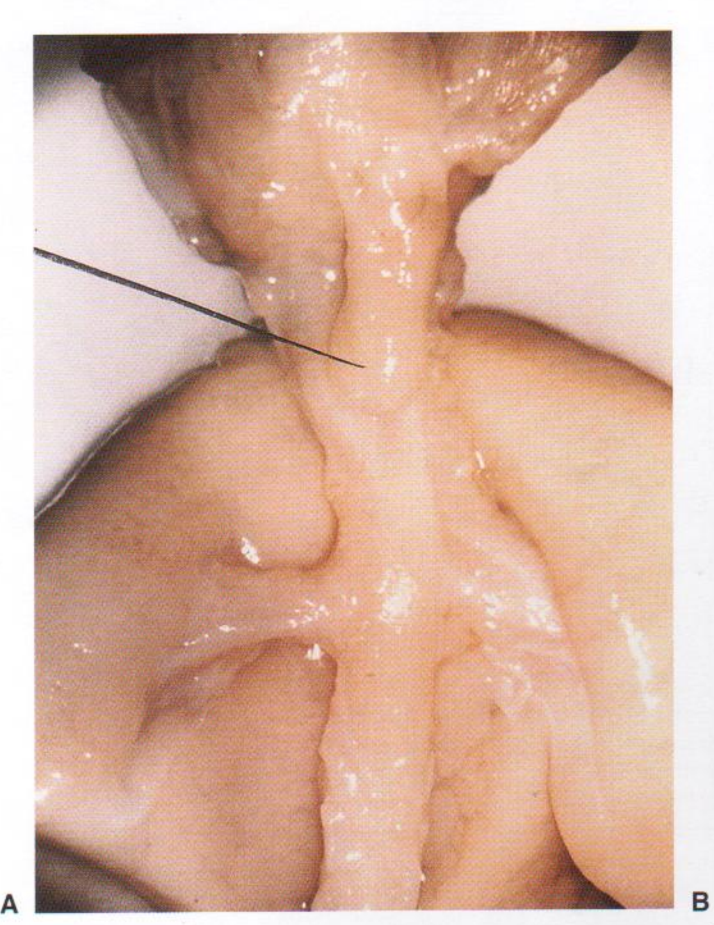
Durante este período, el pulmón en desarrollo se asemeja en cierta medida a una glándula exocrina (véanse Figuras 11-9*A* y 11-10*A*). Al alcanzar la semana 16 se han formado todos los elementos importantes del pulmón, salvo los implicados en el intercambio gaseoso. La respiración no es posible; por tanto, los *fetos que nacen a lo largo de este período no pueden sobrevivir.*

Período canalicular (16 a 26 semanas)

Este período coincide con el seudoglandular, ya que los segmentos craneales de los pulmones maduran con mayor rapidez que los caudales. Durante el período canalicular aumentan de tamaño las luces de los bronquios y bronquiolos terminales y el tejido pulmonar se hace muy vascularizado (véanse Figuras 11-9*B* y 11-10*B*). Hacia la semana 24, cada bronquiolo terminal ha dado lugar a dos o más **bronquiolos respiratorios,** cada uno de los cuales se divide a continuación en tres a seis conductos tubulares, los **conductos alveolares.** La respiración es posible a finales del período canalicular, ya que se han desarrollado algunos **sáculos terminales** (primordios de los alvéolos) de pared delgada en los extremos de los bronquiolos respiratorios y la *vascularización del tejido pulmonar es adecuada.* A pesar de que los fetos nacidos hacia el final de esta etapa pueden sobrevivir con cuidados intensivos, con frecuencia mueren debido a que sus sistemas respiratorios y otros aún son relativamente inmaduros.

Período sacular terminal (26 semanas hasta el nacimiento)

A lo largo de este período se desarrollan muchos otros sáculos terminales (véanse Figuras 11-9*C* y 11-10*D*) y *su epitelio*



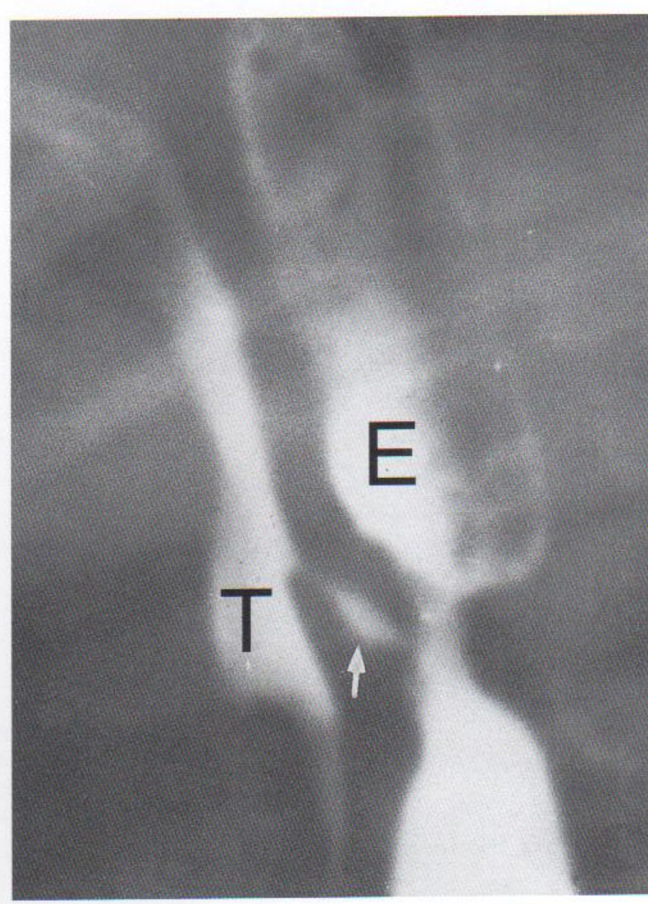
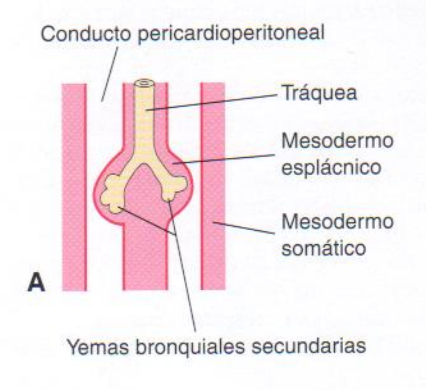


Figura 11 - 6. *A,* Fístula traqueoesofágica de un feto varón de 17 semanas. El segmento esofágico superior tiene un extremo ciego *(marcador).* (Tomado de Kalousek DK y cols.: *Pathology of the Human Embryo and Previable Fetus.* Nueva York, Springer Verlag, 1990.) *B,* Radiografía con contraste de un recién nacido con fístula traqueoesofágica (tipo H). Obsérvese la comunicación *(flecha)* entre el esófago (E) y la tráquea (T). (Cortesía del Dr. Prem S. Sahni, Department of Radiology, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

se torna muy delgado. Los capilares comienzan a abultarse hacia estos alvéolos en desarrollo. El contacto íntimo entre las células epiteliales y endoteliales establece la **barrera sangre-aire,** que permite un adecuado intercambio gaseoso para que el feto sobreviva si nace antes de término. Hacia las 26 semanas, los sáculos terminales se recubren principalmente de células epiteliales escamosas de origen endodérmico, las **células alveolares de tipo I** o neumocitos, a través de las cuales se produce el intercambio gaseoso. La red capilar prolifera con rapidez en el mesénquima situado alrededor de los alvéolos en desarrollo y existe una formación activa simultánea de capilares linfáticos. Entre las células epiteliales escamosas se encuentran diseminadas células epiteliales secretoras redondeadas, las **células alveolares de tipo II** o neumocitos, *que secretan el surfactante pulmonar*, una mezcla compleja de fosfolípidos. El **surfactante** forma una película monomolecular sobre las paredes internas de los sáculos terminales, reduciendo la tensión superficial en la zona de contacto aire-alvéolo. La maduración de las células alveolares de tipo II y la producción de surfactante es variable en fetos de distintas edades gestacionales. Esta producción aumenta durante las etapas terminales del embarazo, especialmente a lo largo de las dos últimas semanas.

El surfactante contrarresta las fuerzas de tensión superficial y facilita la expansión de los sáculos terminales (alvéolos



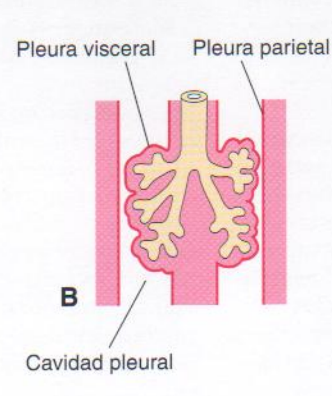


Figura 11 - 7. Diagramas que ilustran el crecimiento de los pulmones en desarrollo hacia el mesénquima esplácnico adyacente a las paredes mediales de los conductos pericardioperitoneales (cavidades pleurales primitivas). Asimismo se muestra el desarrollo de las capas de la pleura. *A,* Cinco semanas. *B,* Seis semanas.

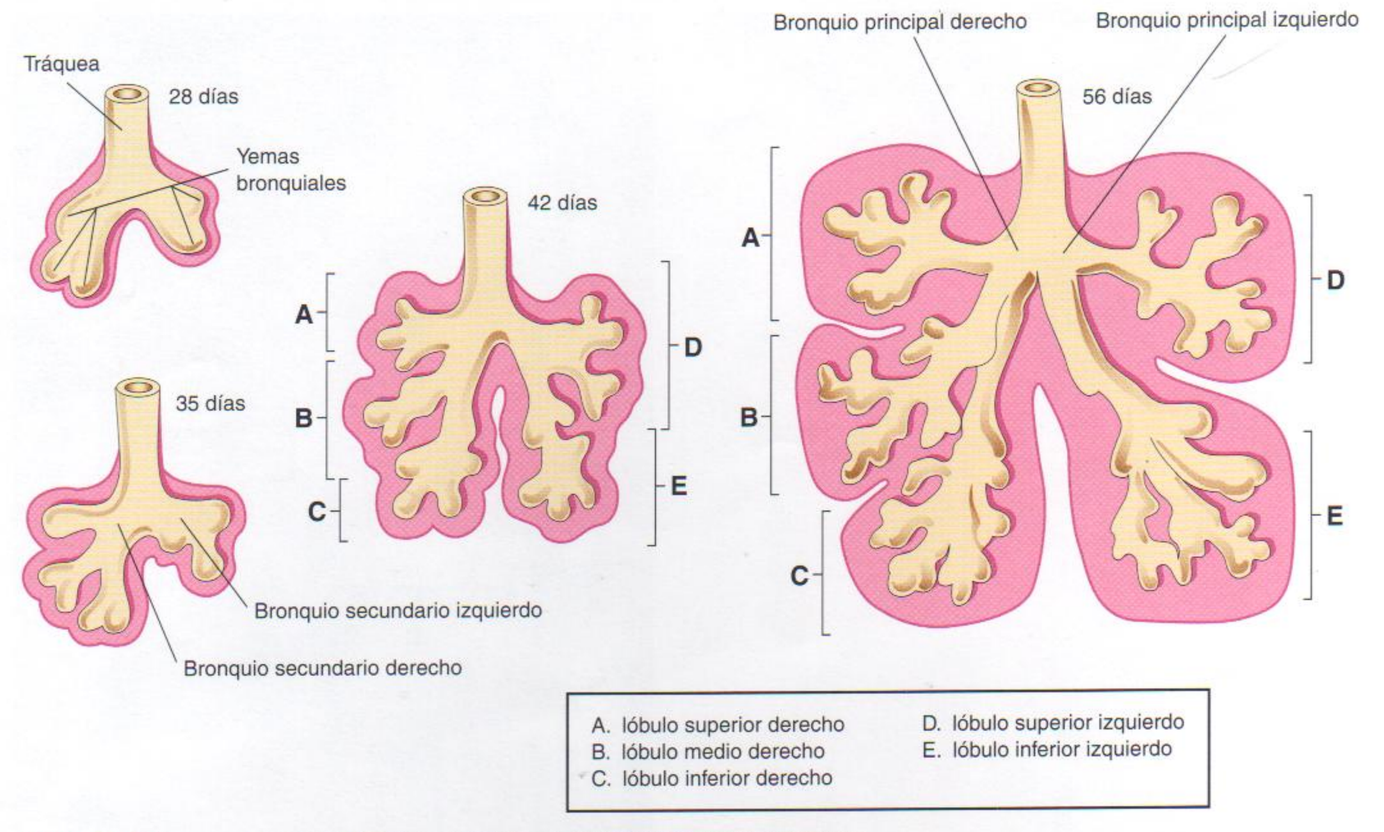


Figura 11 – 8. Etapas sucesivas en el desarrollo de las yemas bronquiales, bronquios y pulmones.

primordiales). Por consiguiente, los fetos que nacen de forma prematura entre las 24 y 26 semanas tras la fecundación pueden sobrevivir si reciben cuidados intensivos; no obstante, pueden padecer dificultad respiratoria por la *deficiencia del surfactante*.

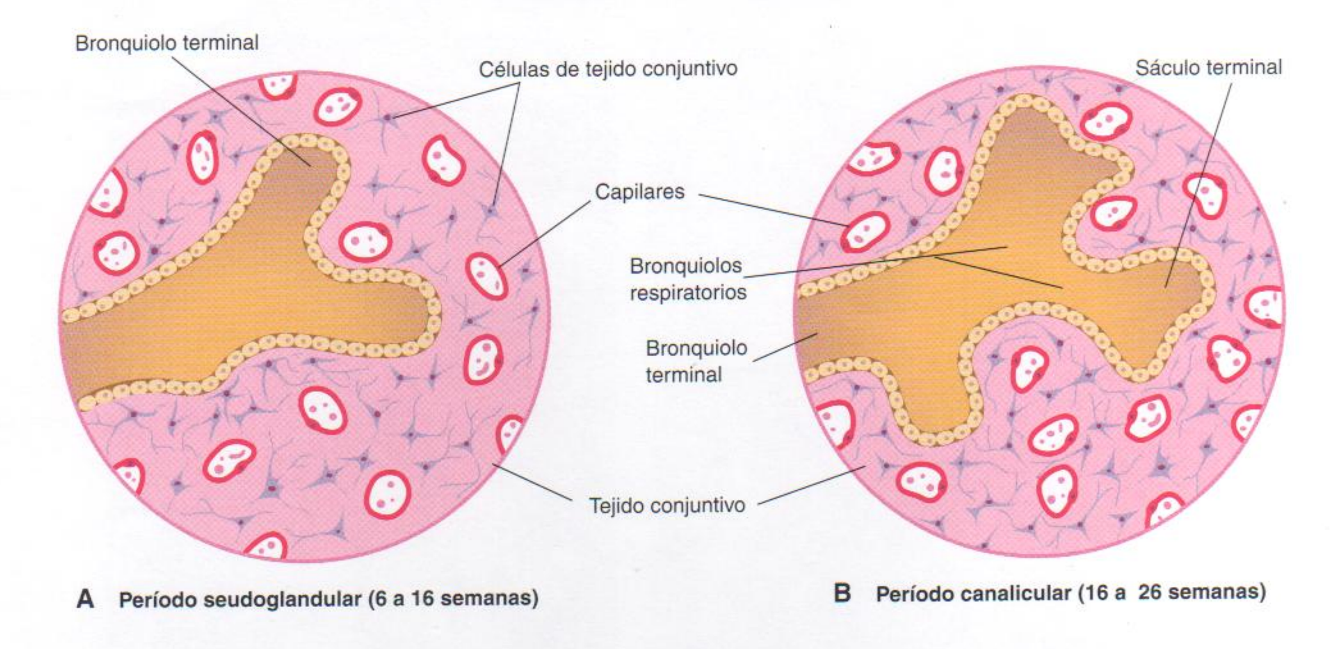
La producción de surfactante se inicia en la semana 20, pero sólo está presente en pequeñas cantidades en niños prematuros y no alcanza niveles adecuados hasta finales del período fetal. Entre las semanas 26 y 28 después de la fecundación, el feto suele pesar unos 1.000 g y posee suficientes sáculos terminales y surfactante para permitir la supervivencia de un lactante prematuro. Antes de esta fecha, los pulmones suelen ser incapaces de permitir un intercambio gaseoso adecuado, en parte porque el área de la superficie alveolar es insuficiente y la vascularización no está desarrollada. El elemento crítico para la supervivencia y el desarrollo neurológico normal de los niños prematuros no es tanto la presencia de los delgados sáculos terminales o de un epitelio alveolar primitivo, sino el desarrollo de un sistema vascular pulmonar adecuado y de suficiente surfactante.

Período alveolar (32 semanas a 8 años)

El momento exacto en que termina el período sacular y comienza el alveolar depende de la definición del término **alvéolo.** En los sáculos de 32 semanas están presentes estructuras análogas a los alvéolos. El revestimiento epitelial de los sáculos terminales se reduce hasta una capa de células epiteliales escamosas extremadamente delgada. Las células alveolares de tipo I adelgazan tanto que los capilares adyacentes sobresalen hacia los sáculos terminales (véanse Figuras 11-9*D* y 11-10*D*). Hacia el final del período fetal, los pulmones son capaces de llevar a cabo el proceso respiratorio, ya que la **membrana alveolocapilar** (barrera de difusión pulmonar o membrana respiratoria) es lo suficientemente delgada como para permitir el intercambio gaseoso. Aunque los pulmones no comienzan a realizar esta función vital hasta el nacimiento, han de estar bien desarrollados para ser capaces de funcionar en cuanto el niño nace. Al inicio del período alveolar, cada bronquiolo respiratorio termina en un grupo de sáculos terminales de pared delgada separados entre sí por tejido conjuntivo laxo. Estos sáculos terminales representan los futuros conductos alveolares. La transición de la dependencia de la placenta para el intercambio gaseoso al intercambio autónomo requiere los siguientes cambios adaptativos en los pulmones:

- producción de una cantidad adecuada de surfactante en los alvéolos
- transformación de los pulmones de órganos secretores a órganos de intercambio gaseoso
- formación de las circulaciones pulmonar y sistémica paralelas

Los alvéolos maduros característicos no se forman hasta después del nacimiento; alrededor del 95% de ellos se desarrolla durante la etapa posnatal. Antes del nacimiento, los alvéolos primitivos aparecen como pequeños abultamientos en las paredes de los bronquiolos respiratorios y los sáculos terminales. Posteriormente los alvéolos primitivos crecen a medida que se expanden los pulmones, aunque la mayor parte del crecimiento de los pulmones es consecuencia del incremento del número de bronquiolos respiratorios y de alvéolos primitivos más que del aumento de tamaño de los al-



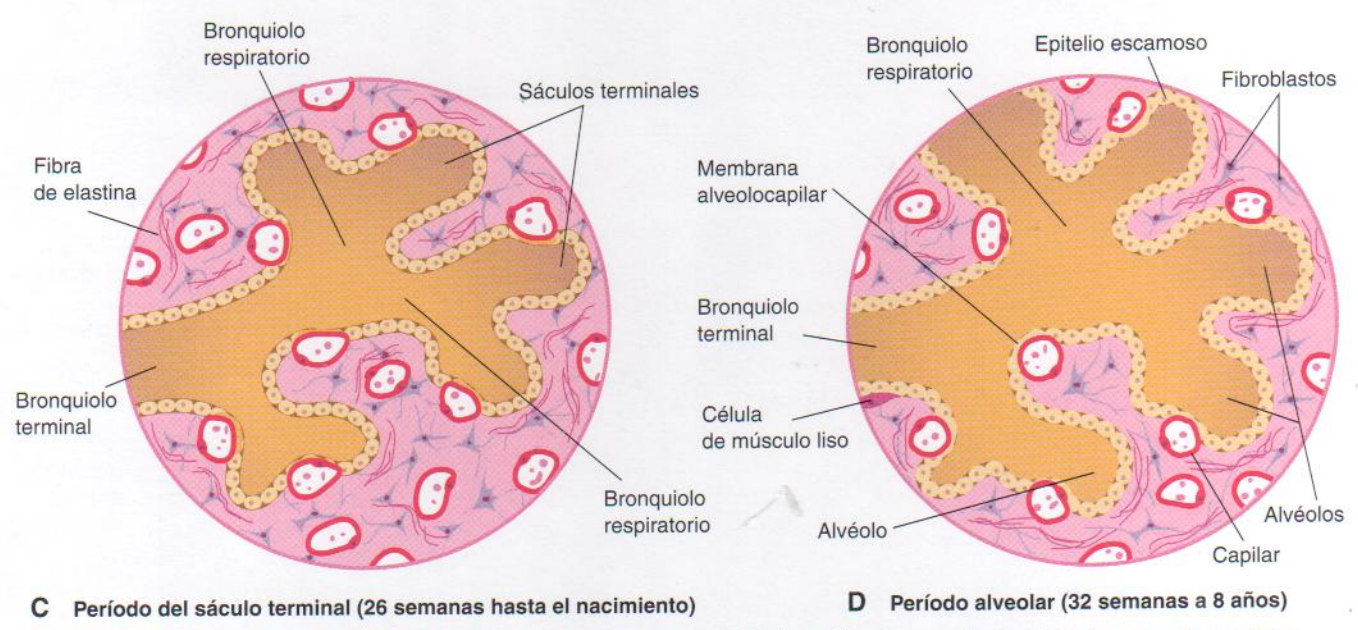


Figura 11 - 9. Diagramas de cortes histológicos que ilustran las etapas sucesivas del desarrollo pulmonar. En *C* y *D,* Obsérvese que la membrana alveolocapilar es delgada y que algunos capilares protruyen hacia los sáculos terminales (alvéolos primitivos).

véolos. Entre el tercer y el octavo años de vida, el número de alvéolos inmaduros sigue creciendo. A diferencia de los alvéolos maduros, los inmaduros poseen la capacidad de formar alvéolos primitivos adicionales. Conforme aumenta el tamaño de estos alvéolos, se convierten en alvéolos maduros. El mecanismo principal de aumento del número de estas estructuras es la formación de tabiques de tejido conjuntivo secundario que subdividen a los alvéolos primitivos existentes. En un principio, los tabiques son relativamente gruesos, pero pronto se transforman en tabiques delgados maduros capaces de llevar a cabo el intercambio gaseoso.

El desarrollo pulmonar durante los primeros meses de vida se caracteriza por un incremento exponencial de la superficie de la barrera aire-sangre. Este aumento se logra mediante la multiplicación de alvéolos y capilares. En los pulmones de un recién nacido a término existen aproximadamente 50 millones de alvéolos, una sexta parte del número en el adulto. Por tanto, en las radiografías torácicas los pulmones de los recién nacidos son más densos que en adultos. Alrededor del octavo año, ya está presente el complemento adulto de 300 millones de alvéolos.

Los *estudios moleculares* indican que el desarrollo pulmonar está controlado por una cascada de rutas de señalización, que a su vez están reguladas por la expresión temporal y secuencial de genes muy conservados. El compromiso y la diferenciación de las células endodérmicas del intestino anterior para formar células epiteliales de tipo respiratorio se asocia a la expresión de diversos factores de transcripción, como el factor de transcripción tiroideo (FTT)-1, el factor nuclear de los hepatocitos (FNH)-3β y

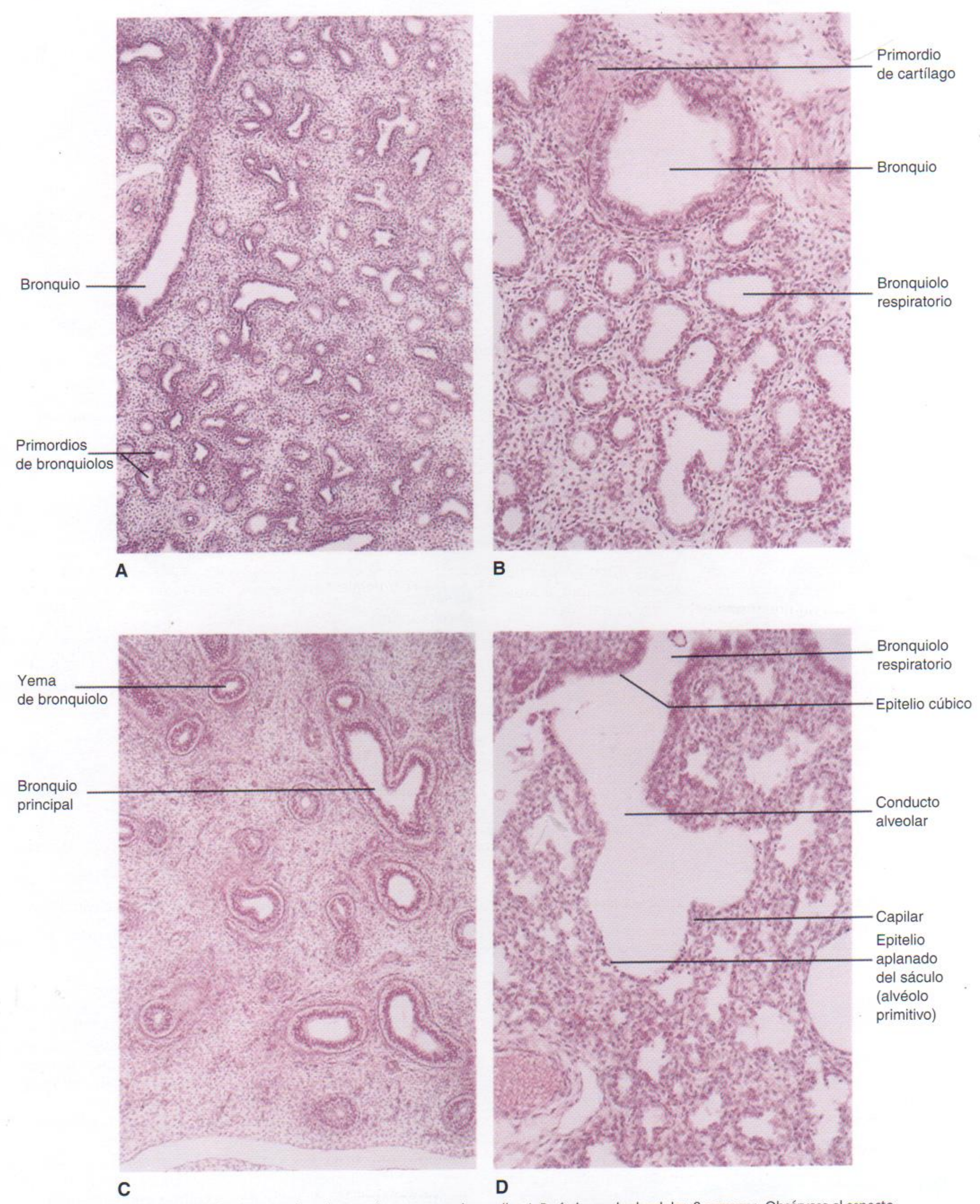


Figura 11 - 10. Microfotografías de cortes de pulmones humanos en desarrollo. *A,* Período seudoglandular, 8 semanas. Obsérvese el aspecto «glandular» del pulmón. *B,* Período canalicular, 16 semanas. Están creciendo las luces de los bronquios y bronquiolos terminales. *C,* Período canalicular, 18 semanas. *D,* Período del sáculo terminal, 24 semanas. Obsérvense los sáculos terminales de pared delgada (alvéolos primitivos) que se han desarrollado en los extremos de los bronquiolos respiratorios. Asimismo, ha aumentado el número de vasos sanguíneos y algunos de ellos están íntimamente asociados a los alvéolos en desarrollo. (Tomado de Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embryology,* 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2000.)

GATA-6, así como otros miembros de la familia de proteína del dedo de zinc, receptores de ácido retinoico (RAR) y dominios homeocaja con genes. Los genes Hox especifican el eje anteroposterior del embrión. Es probable que el factor de crecimiento fibroblástico (FCF)-10 y otras señales del mesénquima esplácnico induzcan la evaginación de la yema traqueal. La ramificación de la yema traqueal (morfogenia de ramificación) y su proliferación dependen de interacciones epitelio (intestino anterior endodérmico)-mesénquima (mesodermo). Este complejo proceso implica al erizo sónico (Shh-Gli) y otras rutas de señalización.

Antes del nacimiento se producen movimientos respiratorios y ejercen una fuerza suficiente para causar la aspiración de cierta cantidad de líquido amniótico hacia los pulmones. Estos movimientos de respiración fetal, que se pueden detectar con una ecografía a tiempo real, no son continuos, pero resultan esenciales para un desarrollo pulmonar normal. El patrón de movimientos respiratorios fetales se utiliza mucho en el diagnóstico del trabajo de parto y como marcador del pronóstico fetal en los partos prematuros. Al nacer, el feto ha disfrutado de varios meses de ejercicios respiratorios. Los *movimientos de respiración fetal,* que aumentan conforme se acerca el parto, tonifican probablemente los músculos respiratorios. Además, estos movimientos estimulan el desarrollo pulmonar, posiblemente al crear un gradiente de presión entre los pulmones y el líquido amniótico.

Al nacer, los pulmones están medio llenos de líquido derivado de la cavidad amniótica, los pulmones y las glándulas traqueales. La aireación pulmonar al nacer no implica tanto la insuflación de los órganos colapsados vacíos, sino la rápida sustitución del líquido intralveolar por aire. *El líquido pulmonar se elimina al nacer a través de tres vías*:

- a través de la boca y la nariz por la presión en el tórax fetal durante el trabajo de parto
- hacia los capilares pulmonares
- hacia el sistema linfático y las arterias y venas pulmonares

En el feto casi a término, los vasos linfáticos pulmonares son relativamente más grandes y numerosos que en el adulto. El flujo linfático es rápido durante las primeras horas tras el nacimiento y disminuye a continuación. *Tres factores son importantes para un desarrollo pulmonar normal:*

- espacio torácico adecuado para el crecimiento pulmonar
- movimientos de respiración fetal
- volumen apropiado del líquido amniótico

Oligohidramnios y desarrollo pulmonar

El líquido de los pulmones constituye un estímulo importante para su desarrollo. Cuando hay un oligohidramnios (cantidad insuficiente de líquido amniótico) grave y crónico por fuga de este líquido, por ejemplo, el desarrollo pulmonar sufre un retraso y aparece una hipoplasia pulmonar grave.

Pulmones de un recién nacido

Los pulmones sanos y frescos contienen cierta cantidad de aire; por consiguiente, el tejido pulmonar extirpado de ellos flota en el agua. Un pulmón enfermo, relleno parcialmente de líquido, puede no flotar. Un hecho con importancia medicolegal es que los pulmones de un recién nacido muerto son firmes y se hunden cuando se introducen en agua porque contienen líquido y no aire.

Síndrome de dificultad respiratoria (SDR)

Esta enfermedad afecta a alrededor de un 2% de los niños recién nacidos y los prematuros son más susceptibles. Poco después de nacer, estos lactantes desarrollan una respiración rápida y dificultosa. El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) también se conoce como *enfermedad de la membrana hialina* (EMH). Se estima que un 30% de todas las patologías neonatales se deben a la EMH o sus complicaciones.

La deficiencia de surfactante es un motivo importante de SDR o EMH. Los pulmones están menos insuflados y los alvéolos contienen un líquido con gran contenido proteico que recuerda una *membrana hialina* o vidriosa. Se cree que esta membrana deriva de una combinación de sustancias en la circulación y del epitelio pulmonar lesionado. Se ha sugerido que la *asfixia intrauterina* prolongada puede producir alteraciones irreversibles en las células alveolares de tipo II, que serían incapaces de producir surfactante. Al parecer, existen otras causas de ausencia o deficiencia de surfactante en lactantes prematuros y nacidos a término. No se han identificado todos los factores de crecimiento y hormonas que controlan la producción de surfactante, pero la *tiroxina,* que participa en la maduración pulmonar fetal, constituye un potente estimulador de la producción de esta sustancia.

El *tratamiento con glucocorticoides durante el embarazo acelera el desarrollo pulmonar fetal y la producción de surfactante.* Este hallazgo ha llevado a la utilización clínica rutinaria de corticosteroides (betametasona) para *prevenir el SDR.* Además, la administración de surfactante exógeno **(tratamiento sustitutivo con surfactante)** reduce la gravedad de SDR y la mortalidad neonatal.

Lóbulo de la vena ácigos

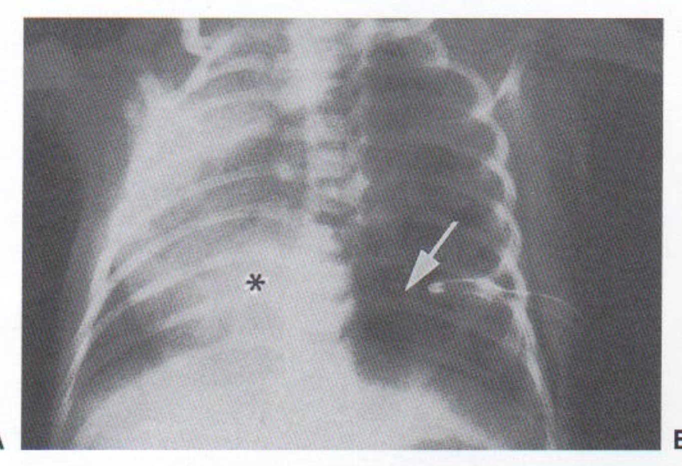
Este lóbulo aparece en el pulmón derecho de aproximadamente un 1% de las personas. Se desarrolla cuando el bronquio apical crece en sentido superior y medial respecto al cayado de la vena ácigos, en lugar de hacerlo de manera lateral. Como consecuencia de ello, la vena se halla en el fondo de una cisura en el lóbulo superior, produciendo un contorno lineal en la radiografía pulmonar.

Quistes pulmonares congénitos

Se cree que los quistes (llenos de líquido o de aire) se forman por dilatación de los bronquios terminales. Probablemente son debidos a una alteración del desarrollo bronquial durante la vida fetal tardía. Cuando están presentes varios quistes, los pulmones adquieren un aspecto en panal en las radiografías. Los quistes pulmonares congénitos (Figura 11-11) se suelen localizar en la periferia de estos órganos.

Agenesia de los pulmones

La ausencia de pulmones es consecuencia de la falta de desarrollo de las yemas bronquiales. La agenesia de un solo pulmón es más común que la bilateral, pero ambos trastornos son poco frecuentes. La *agenesia pulmonar unilateral* es compatible con la vida. El corazón y otras estructuras me-



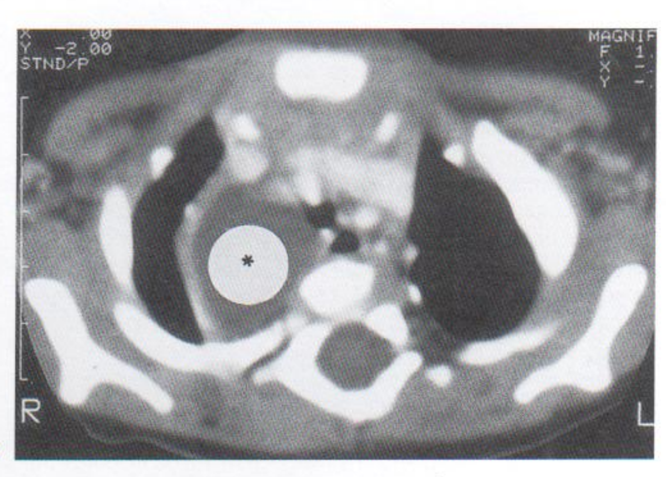


Figura 11 - 11. Quistes pulmonares congénitos. *A,* Radiografía torácica (PA) de un lactante que muestra una malformación adenomatoide quística congénita de gran tamaño del lado izquierdo *(flecha).* El corazón *(asterisco)* se ha desplazado hacia la derecha. Obsérvese el tubo torácico en el lado izquierdo, que se colocó por el diagnóstico inicial de neumotórax (aire en la cavidad torácica). *B,* Imagen de TC axial del tórax de un recién nacido con un quiste broncogénico congénito grande del lado derecho *(asterisco).* (Cortesía del Dr. Prem S. Sahni, Department of Radiology, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

diastínicas se desplazan hacia el lado afectado y el pulmón existente se hiperexpande.

Hipoplasia pulmonar

En recién nacidos con hernia diafragmática congénita (HDC) (véase Capítulo 9), el pulmón no se puede desarrollar con normalidad porque se encuentra comprimido por las vísceras abdominales situadas en una posición anómala. La hipoplasia pulmonar se caracteriza por una notable reducción del volumen pulmonar. La mayoría de los lactantes aquejados de HDC mueren por insuficiencia pulmonar, a pesar de la atención posnatal óptima, ya que sus pulmones son demasiado hipoplásicos para mantener la vida extrauterina.

Pulmón accesorio

La presencia de un pequeño pulmón accesorio *(secuestro pulmonar)* es muy poco común. Casi siempre se localiza en la base del pulmón izquierdo. No se comunica con el árbol traqueobronquial y su irrigación sanguínea suele ser de origen sistémico en lugar de pulmonar.

Resumen del aparato respiratorio

El desarrollo del aparato respiratorio inferior comienza hacia la mitad de la cuarta semana desde una **hendidura laringotraqueal** medial en el piso de la faringe primitiva. La hendidura se hace más profunda para producir un **divertículo respiratorio,** que en poco tiempo se separa del intestino anterior por pliegues traqueoesofágicos que se fusionan y forman un **tabique traqueoesofágico.** Este tabique da lugar a la formación del esófago y el **tubo laringotraqueal.** El endodermo de este último origina el epitelio de los órganos respiratorios inferiores y de las glándulas traqueobronquiales. El mesénquima esplácnico que rodea al tubo laringotraqueal forma el tejido conjuntivo, cartílago, músculo y vasos sanguíneos y linfáticos de dichos órganos.

El mesénquima del primer arco faríngeo participa en la formación de la epiglotis y tejido conjuntivo de la laringe. Los **músculos laríngeos** derivan del mesénquima de los arcos faríngeos caudales. Los **músculos laríngeos** derivan de las barras cartilaginosas de los pares cuarto y sexto de arcos faríngeos, que provienen de *células de la cresta neural* (véase Tabla 10-1).

A lo largo de la cuarta semana se desarrolla una **yema traqueal** en el extremo distal del divertículo respiratorio, que se divide en dos **yemas bronquiales** a principios de la quinta semana. Cada una de estas yemas aumenta pronto de tamaño y forma un **bronquio principal;** a continuación, los bronquios principales se subdividen y originan ramas lobulares, segmentarias y subsegementarias. Cada **bronquio segmentario** y el mesénquima circundante constituye el primordio de un **segmento broncopulmonar.** El proceso de ramificación continúa hasta alcanzar alrededor de 17 divisiones de ramas. Después del nacimiento se forman vías respiratorias adicionales hasta que existen unas 24 divisiones.

El desarrollo pulmonar se divide en cuatro períodos. Durante el **período seudoglandular** (6 a 16 semanas) se forman los bronquios y bronquiolos terminales primordiales. A lo largo del **período canalicular** (16 a 26 semanas), las luces de bronquios y bronquiolos terminales crecen, se desarrollan los bronquiolos respiratorios y los conductos alveolares y el tejido pulmonar se vasculariza intensamente. Durante el **período de los sáculos terminales** (26 semanas hasta el nacimiento), los conductos alveolares dan lugar a los sáculos terminales (primordios de los alvéolos). En un principio, estos sáculos están recubiertos de epitelio cúbico que comienza a adelgazarse hacia un epitelio escamoso alrededor de las 26 semanas. En ese momento, las redes capilares han proliferado cerca del epitelio alveolar y el desarrollo pulmonar suele ser suficiente como para permitir la supervivencia del feto si nace prematuramente. El **período alveolar,** la etapa final del desarrollo pulmonar, ocurre entre las 32 semanas y alrededor de los ocho años de edad. A medida que los pulmones maduran, se incrementa el número de bronquiolos respiratorios y alvéolos primordiales.

El aparato respiratorio se desarrolla para poder realizar su función en el nacimiento. Para poder llevar a cabo la respiración, es preciso que los pulmones tengan una **membrana alveolocapilar** suficientemente delgada, así como una

cantidad adecuada de **surfactante.** La deficiencia de esta sustancia parece ser responsable de la falta de abertura de los alvéolos primordiales, lo que origina el SDR. El crecimiento de los pulmones después del nacimiento es consecuencia, fundamentalmente, del aumento del número de bronquiolos y alvéolos respiratorios. Se siguen formando nuevos alvéolos al menos hasta los ocho años de edad. No son frecuentes las anomalías congénitas mayores del aparato respiratorio inferior, con excepción de la **fístula traqueoesofágica,** que se suele asociar a *atresia esofágica.* Estas anomalías se deben a la división defectuosa del intestino anterior en esófago y tráquea a lo largo de la cuarta y quinta semanas.

Problemas con orientación clínica

Caso 11-1

Un recién nacido tuvo atragantamiento y tos continua. Existía una cantidad excesiva de moco y saliva en la boca, lo que producía al niño grandes dificultades para respirar. El pediatra no pudo pasar un catéter a través del esófago hasta el estómago.

- ¿Qué anomalías congénitas se sospecharían?
- Comente las bases embriológicas de estas anomalías.
- ¿Qué tipo de exploración cree usted que sería conveniente para confirmar el diagnóstico de sospecha?

Caso 11-2

Un niño prematuro presenta una respiración superficial y rápida poco después de nacer. Se estableció un diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria (SDR).

- ¿Cómo cree que el lactante puede intentar superar este intercambio inadecuado de oxígeno y dióxido de carbono?
- ¿Qué enfermedad suele originar el SDR?
- ¿Qué tratamientos se utilizan a nivel clínico en la actualidad para evitar este síndrome?
- ¿Qué sustancia es deficitaria en el SDR?

Caso 11-3

Se comunica a los padres de un recién nacido que su hijo presenta una fístula traqueoesofágica.

- ¿Cuál es el tipo más común de fístula traqueoesofágica?
- ¿Cuál es su base embriológica?
- ¿Qué anomalía del aparato digestivo suele asociarse a este defecto?

Caso 11-4

Un recién nacido con atresia esofágica presenta insuficiencia respiratoria con cianosis poco después de nacer. Las radiografías muestran aire en el estómago del lactante.

- ¿Cómo ha entrado el aire en el estómago?
- ¿Qué otro problema puede hacer que un lactante padezca este tipo común de anomalía congénita?

El análisis de estos problemas aparece al final del libro.

Bibliografía y lecturas recomendadas

Adzick NS: The fetus with a lung mass. *In* Harrison MR, Evans MI, Adzick NS, Holzgreve W (eds): *The Unborn Patient*, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001.

Beech DJ, Sibbons PD, Howard CV, et al: Terminal bronchiolar duct ending number does not increase post-natally in normal infants. *Early Hum Dev 59*:193, 2000.

Bratu I, Flageole H, Chen M-F, et al: The multiple facets of pulmonary sequestration. *J Pediatr Surg 36*:784, 2001.

Crelin ES: Development of the upper respiratory system. *Clin Symp 28*:3, 1976.

Evans JA, Greenberg CR, Erdile L: Tracheal agenesis revisited: analysis of associated anomalies. *Am J Med Genet 82*:415, 1999.

Goldstein RB: Ultrasound evaluation of the fetal thorax. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Halliday H: Prevention and management of respiratory distress syndrome. *In* Levitt G, et al (eds): *Practical Perinatal Care: The Baby Under 1000 Grams*. Oxford, Butterworth Heinemann, 1999.

Hume R, Richard K, Kaptein E, et al: Thyroid metabolism and the developing human lung. *Biol Neonate 80(Suppl 1)*:18, 2001.

Kisilevsky BS, Hains SMJ, Low JA: Maturation of body and breathing movements in 24–33 week fetuses threatening to deliver prematurely. *Early Hum Dev 55*:25, 1999.

Kozuma S, Nemoto A, Okai T, Mizuno M: Maturational sequence of fetal breathing movements. *Biol Neonate 60(Suppl 1)*:36, 1991.

Krummel TM: Congenital malformations of the lower respiratory tract. *In* Chernick V (ed): *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998.

Levesque BM, Vosatka RJ, Nielsen HC: Dihydrotestosterone stimulates branching morphogenesis, cell proliferation, and programmed cell death in mouse embryonic lung explants. *Pediatr Res 47*:481, 2000.

Moore KL, Dalley AF: *Clinically Oriented Anatomy*, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999.

O'Rahilly R, Boyden E: The timing and sequence of events in the development of the human respiratory system during the embryonic period proper. *Z Anat Entwicklungsgesch 141*:237, 1973.

Park WY, Miranda B, Lebeche D, et al: FGF-10 is a chemotactic factor for distal epithelial buds during lung development. *Dev Biology 201*:125, 1998.

Perl AKT, Whitsett JA: Molecular mechanisms controlling lung morphogenesis. *Clin Genet 56*:14, 1999.

Roberts A: Prenatal diagnosis of pulmonary hypoplasia. *Prenat Diagn 21*:304, 2001.

Sañudo JR, Domenech-Mateu JM: The laryngeal primordium and epithelial lamina. A new interpretation. *J Anat 171*:207, 1990.

Schwartz M, Ramachandran P: Congenital malformations of the lung and mediastinum — a quarter century of experience from a single institution. *J Pediatr Surg 32*:44, 1997.

Smith EI: The early development of the trachea and oesophagus in relation to atresia of the oesophagus and tracheo-oesophageal fistula. *Contr Embryol Carneg Instn 245*:36, 1957.

Spencer C, Neales K: Antenatal corticosteroids to prevent neonatal respiratory distress syndrome. *BMJ 320*:325, 2000.

Volpe MV, Archavachotikul K, Bhan I, et al: Association of bronchopulmonary sequestration with expression of the homeobox protein Hoxb-5. *J Pediatr Surg 36*:1817, 2000.

Warburton D, Schwarz M, Tefft D, et al: The molecular basis of lung morphogenesis. *Mech Dev 92*:55, 2000.

Wells LJ, Boyden EA: The development of the bronchopulmonary segments in human embryos of horizons XVII and XIX. *Am J Anat 95*:163, 1954.

Whitsett JA, Wert SE: Molecular determinants of lung development. *In* Chernick V (ed): *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998.

12

El aparato digestivo

A comienzos de la cuarta semana, el **intestino primitivo** está cerrado en su extremo craneal por la **membrana bucofaríngea** (véase Figura 12-1) y por la **membrana cloacal** en su extremo caudal (Figura 12-1*B*). El intestino primitivo se forma a lo largo de la cuarta semana a medida que los pliegues cefálico, caudal y lateral incorporan la parte dorsal del saco vitelino al embrión (véase Capítulo 5). El endodermo del intestino primitivo da lugar a la mayor parte del epitelio y glándulas del aparato digestivo. El epitelio de los extremos craneal y caudal del aparato deriva del ectodermo del **estomodeo** (boca) y **proctodeo** (fosa anal), respectivamente (véase Figura 12-*A* y *B*). Los factores de crecimiento fibroblásticos *(FGF)* están implicados en *la formación del patrón temprano del eje anteroposterior* y, al parecer, las señales del FGF-4 desde el ectodermo y el mesodermo adyacentes inducen el endodermo. Otros factores secretados, como las *activinas*, miembros de la superfamilia TGF-β, pueden participar en la formación del endodermo. Esta capa especifica la información temporal y espacial que resulta esencial para el desarrollo del intestino. El tejido muscular, conjuntivo y otras capas de la pared del aparato digestivo proceden del mesénquima esplácnico que rodea al intestino primitivo. Con fines descriptivos, el intestino primitivo se divide en tres partes: intestino anterior, intestino medio e intestino posterior. Los *estudios moleculares* sugieren que los genes *Hox* y *ParaHox*, así como las señales de *Sonic Hedgehog*, regulan la diferenciación regional del intestino primitivo para formar los distintos componentes.

Intestino anterior

Los derivados del intestino anterior son los siguientes:

- la *faringe primitiva* y sus derivados (cavidad oral, faringe, lengua, amígdalas, glándulas salivales y aparato respiratorio superior), que se comentan en el Capítulo 10
- el *aparato respiratorio inferior* (descrito en el Capítulo 11)
- el *esófago* y el *estómago*
- el *duodeno*, proximal a la desembocadura del conducto colédoco
- el *hígado*, el *aparato biliar* (conductos hepáticos, vesícula biliar y conducto biliar) y el *páncreas*

Todos estos derivados del intestino, *salvo* la faringe, el aparato respiratorio y casi todo el esófago, son irrigados por el *tronco celíaco*, la arteria del intestino anterior (véase Figura 12-1*B*).

Desarrollo del esófago

El esófago se desarrolla a partir del intestino anterior inmediatamente caudal a la faringe (véase Figura 12-1*B*). La división de la tráquea del esófago por medio del **tabique esofágico** se describe en el Capítulo 11. Al principio, el esófago es corto pero se alarga con rapidez, fundamentalmente debido al crecimiento y descenso del corazón y los pulmones. El esófago alcanza su longitud relativa final hacia la séptima semana. Su epitelio y glándulas son de origen endodérmico. El epitelio prolifera y oblitera parcial o totalmente la luz; sin embargo, la recanalización del esófago se produce normalmente a finales del período embrionario. El músculo estriado que forma la capa muscular externa del tercio superior del esófago deriva del mesénquima de los arcos faríngeos caudales. El músculo liso, principalmente del tercio inferior del esófago, se desarrolla a partir del mesénquima esplácnico circundante. Ambos tipos de músculo reciben su inervación de ramas del nervio vago (PC X) correspondiente a los arcos faríngeos caudales (véase Tabla 10-1).

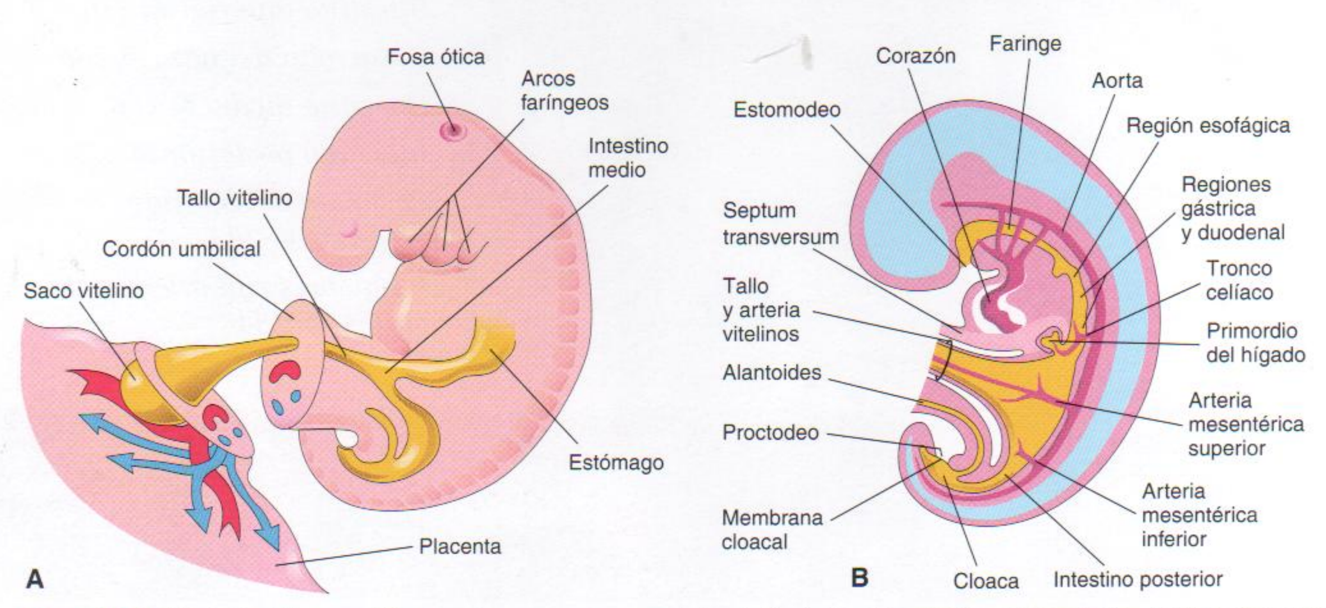


Figura 12 - 1. A, Vista lateral de un embrión de cuatro semanas que muestra la relación del intestino primitivo y el saco vitelino. *B,* Dibujo de un corte medial del embrión en el que se observan el sistema digestivo inicial y su irrigación. El intestino primitivo es un tubo largo que se extiende en toda la longitud del embrión. Sus vasos sanguíneos provienen de los que irrigan el saco vitelino.

Atresia esofágica

La incidencia del bloqueo del esófago es de uno por cada 3.000 o 4.500 nacimientos vivos. Alrededor de una tercera parte de los niños afectados es prematuro. En más del 85% de los casos, la atresia esofágica se asocia a una **fístula traqueoesofágica** (véase Figura 11-5). Puede aparecer como una anomalía independiente, pero es menos común. La **atresia esofágica** se debe a la desviación del *tabique traqueoesofágico* en una dirección posterior (véase Figura 11-2), como consecuencia de lo cual existe una separación incompleta del esófago y el tubo laringotraqueal. La atresia esofágica aislada se puede relacionar con otras anomalías congénitas, como la *atresia anorrectal* y anomalías del aparato genitourinario. En estos casos, la atresia se debe a la *falta de recanalización del esófago* durante la octava semana de desarrollo. Se cree que el motivo de esta interrupción del desarrollo es un crecimiento defectuoso de las células endodérmicas.

Un feto con atresia esofágica es incapaz de deglutir líquido amniótico; por consiguiente, este líquido no puede pasar al intestino para su absorción y transporte a través de la placenta a la sangre materna para su eliminación. Esto comporta la aparición de **polihidramnios,** la acumulación de una cantidad excesiva de líquido amniótico. Los recién nacidos aquejados de atresia esofágica suelen tener un aspecto sano y sus primeras degluciones son normales. De repente, el líquido regresa a través de la nariz y de la boca y se produce *insuficiencia respiratoria.* La incapacidad de introducir un catéter a través del esófago hacia el estómago es muy sugestiva de esta patología. El estudio radiológico demuestra la anomalía al detectar la detención del tubo nasogástrico en la bolsa esofágica proximal. Es posible llevar a cabo una reparación quirúrgica de la atresia y se consigue una supervivencia superior al 85%.

Estenosis esofágica

El estrechamiento de la luz del esófago (estenosis) se puede producir en cualquier parte, pero por lo general aparece en su tercio distal, ya sea como una membrana o un segmento largo de esófago con una luz filiforme. La estenosis suele ser debida a la recanalización incompleta del esófago durante la octava semana de desarrollo, pero también puede ser a la falta de desarrollo de los vasos sanguíneos esofágicos de la zona afectada. Como consecuencia de ello, se origina la atrofia de un segmento de la pared esofágica.

Esófago corto

Inicialmente, el esófago es muy corto. Si no se alarga lo suficiente conforme se desarrollan el cuello y el tórax, una parte del estómago se puede desplazar a través del hiato esofágico hacia el tórax, cusando una **hernia hiatal congénita.** La mayoría de las hernias ocurren mucho tiempo después del nacimiento, por lo general en personas de edad madura, y son debidas al debilitamiento y ensanchamiento del hiato esofágico en el diafragma.

Desarrollo del estómago

Al principio, la porción distal del intestino anterior es una estructura tubular sencilla (véase Figura 12-1*B*). Hacia la mitad de la cuarta semana, una ligera dilatación indica la localización del primordio del estómago. Inicialmente aparece como un alargamiento fusiforme del extremo caudal del intestino anterior y está orientado en el plano medio (véanse Figuras 12-1 y 12-2*B*). Este primordio crece pronto y se ensancha en sentido ventrodorsal. A lo largo de las dos semanas siguientes, el margen dorsal del estómago crece más deprisa que el ventral y da origen a la **curvatura mayor del estómago** (véase Figura 12-2*D*).

Rotación del estómago

A medida que el estómago aumenta de tamaño y adquiere su forma adulta, rota lentamente 90° sobre su eje longitudinal en el sentido de las agujas del reloj. Los efectos de la rotación del estómago son (véanse Figuras 12-2 y 12-3):

- El borde ventral (curvatura menor) se mueve hacia la derecha y el borde dorsal (curvatura mayor) lo hace hacia la izquierda.
- El lado izquierdo original se convierte en la superficie ventral y el lado derecho inicial se torna en la superficie dorsal.
- Con anterioridad a la rotación, los extremos craneal y caudal del estómago se hallan en el plano medio (véase Figura 12-2*B*). Durante la rotación y crecimiento del estómago, su región craneal se mueve hacia la izquierda y ligeramente hacia abajo, y la caudal lo hace hacia la derecha y arriba.
- Después de la rotación, el estómago asume su posición final, con el eje más largo casi transversal respecto al eje mayor del cuerpo (véase Figura 12-2*E*). La rotación y el crecimiento del estómago explican por qué el nervio vago izquierdo inerva la pared anterior del estómago adulta y el vago derecho inerva la posterior.

Mesenterios del estómago

El estómago está suspendido de la pared dorsal de la cavidad abdominal por un mesenterio dorsal, el **mesogastrio dorsal** (véanse Figuras 12-2*B* y *C* y 12-3*A*). Este mesenterio se encuentra inicialmente en el plano medio, pero es arrastrado hacia la izquierda durante la rotación del estómago y formación de la **bolsa epiploica** o saco menor del peritoneo (véase Figura 12-3*A* a *E*). Un mesenterio ventral o **mesogastrio ventral** une el estómago y el duodeno al hígado y la pared abdominal ventral (véase Figura 12-2*C*).

Bolsa epiploica

En el mesénquima se desarrollan hendiduras (cavidades) aisladas que forman el grueso mesogastrio dorsal (véanse Figuras 12-3*A* y *B*). Las hendiduras se unen enseguida y originan una cavidad única: la **bolsa epiploica** o saco peritoneal menor (véase Figura 12-3*C* y *D*). La rotación del estómago empuja al mesogastrio dorsal hacia la izquierda, alargando así la bolsa, un fondo de saco de gran tamaño de la cavidad peritoneal. La bolsa epiploica se expande transversalmente y cranealmente y pronto se encuentra entre el estómago y la pared abdominal posterior. Esta bolsa tipo evaginación facilita los movimientos del estómago.

La porción superior de la bolsa epiploica se interrumpe a medida que se forma el diafragma, dando lugar a un espacio cerrado, la *bolsa infracardíaca*. Si persiste, esta estructura se suele hallar en posición medial respecto a la base del pulmón derecho. La parte inferior de la porción superior de la bolsa epiploica se mantiene como el **receso superior de la bolsa epiploica.** Conforme el estómago aumenta de tama-

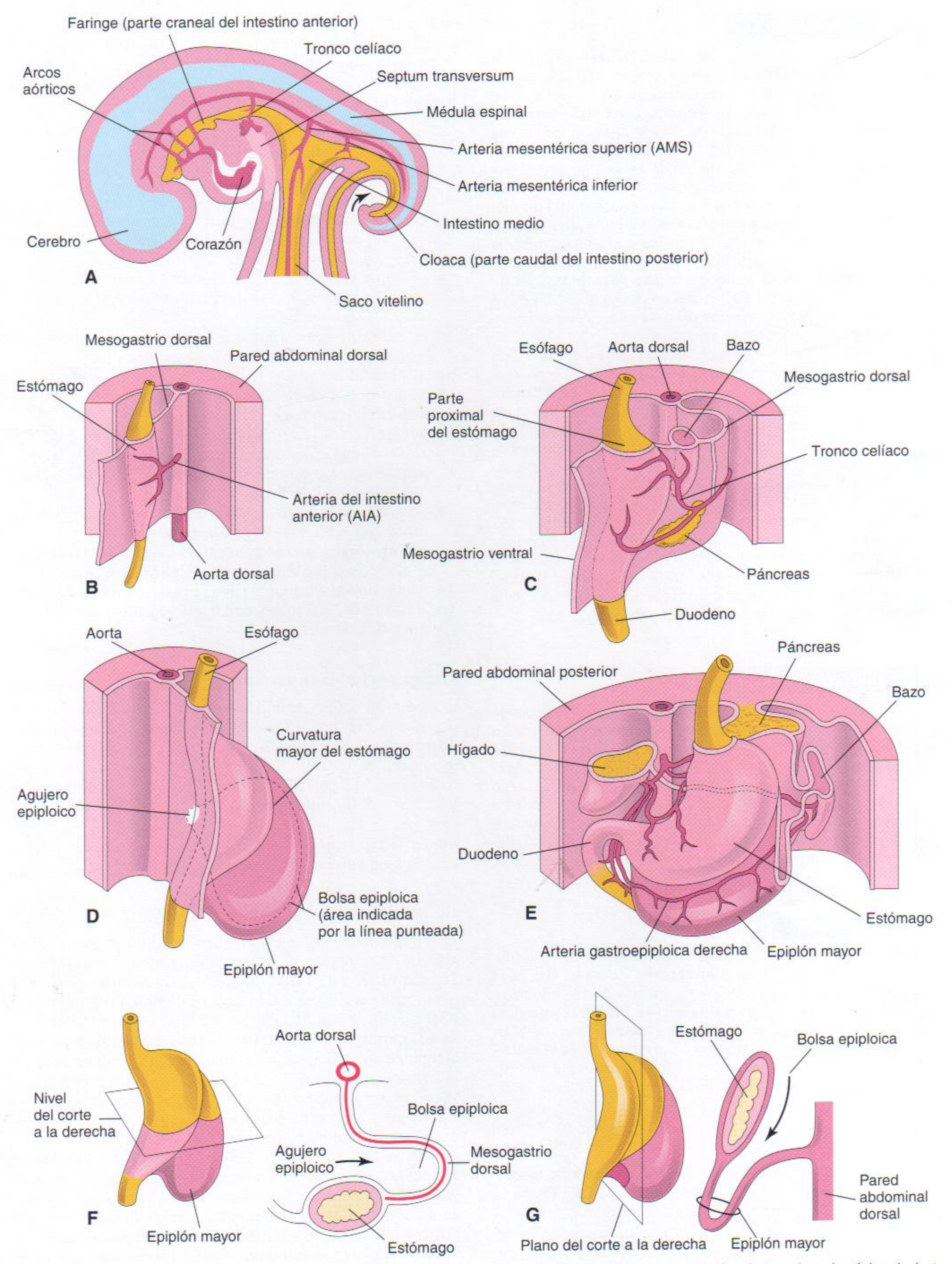


Figura 12-2. *Véase la leyenda en la página siguiente.*

ño, la bolsa epiploica crece y crea un **receso inferior de la bolsa epiploica** entre las capas del mesogastrio dorsal alargado, el **epiplón mayor.** Esta membrana sobrepasa a los intestinos en desarrollo (véase Figura 12-3*J*). El receso inferior desaparece a medida que las capas del epiplón mayor se fusionan (véase Figura 12-15*F*). La bolsa epiploica está comunicada con la parte principal de la cavidad peritoneal a través de una abertura, el **agujero epiploico** (véanse Figuras 12-2*D* y *F* y 12-3*C* y *F*). En el adulto, este agujero se localiza en posición posterior respecto al borde libre del epiplón menor.

Estenosis hipertrófica congénita del píloro

Las anomalías del estómago son poco comunes, con excepción de la estenosis hipertrófica del píloro. Esta anomalía afecta a uno de cada 150 varones y a una de cada 750 mujeres. Los niños con esta malformación presentan un notable **engrosamiento del píloro,** la región esfinteriana distal del estómago (Figura 12-4). Existe una hipertrofia de los músculos circulares y, en menor medida, longitudinales de la región pilórica, lo que comporta una *estenosis intensa del canal pilórico* y la obstrucción al paso de alimentos. Como consecuencia de ello, el estómago se distiende de modo notable (véase Figura 12-4*C*) y el niño expulsa sus contenidos con gran fuerza **(vómitos en proyectil).** El tratamiento habitual consiste en la eliminación de la estenosis pilórica por medio de una intervención quirúrgica. La causa de la estenosis pilórica congénita es desconocida, pero su elevada incidencia en los dos gemelos monocigóticos indica la participación de factores genéticos.

Desarrollo del duodeno

A comienzos de la cuarta semana, el duodeno inicia su desarrollo a partir de la parte caudal del intestino anterior, la parte craneal del intestino medio y el mesénquima esplácnico asociado a estas porciones endodérmicas del intestino primitivo (Fig 12-15*A*). La unión de las dos partes del duodeno es distal respecto al origen del conducto colédoco (véase Figura 12-15*D*). El duodeno en desarrollo crece con rapidez y forma un asa en forma de C que se proyecta ventralmente (véase Figura 12-5*B* a *D*). A medida que se produce la rotación del estómago, el asa duodenal gira hacia la derecha y se sitúa en posición retroperitoneal (por fuera del peritoneo). Como procede del intestino anterior y medio, el duodeno es irrigado por ramas de las arterias celíaca y mesentérica superior que corresponden a estas partes del intestino primitivo (véase Figura 12-1). A lo largo de las semanas quinta y sexta, la luz del duodeno se reduce de manera gradual y resulta obliterada de manera temporal debido a la proliferación de sus células epiteliales. Normalmente se produce vacuolización a medida que degeneran las células epiteliales, por lo que el duodeno suele recanalizarse de nuevo a finales del período embrionario (Figura 12-6*C* y *D*). Para entonces, casi todo el mesenterio ventral del duodeno ha desaparecido.

Estenosis duodenal

Por lo general, la oclusión parcial de la luz del duodeno o estenosis duodenal (véase Figura 12-6*A*) se debe a la recanalización incompleta del duodeno por una vacuolización defectuosa (véase Figura 12-6E_3). La mayoría de las estenosis afectan a las porciones horizontal (tercera) o ascendente (cuarta) del duodeno. Como consecuencia de la oclusión, los contenidos del estómago (que suelen contener bilis) se expulsan con frecuencia.

Atresia duodenal

La oclusión completa de la luz del duodeno o atresia duodenal (véase Figura 12-6*B*) es poco común. Entre un 20% y un 30% de los niños afectados presenta síndrome de Down y un 20% es prematuro. En alrededor del 20% de los casos, el conducto colédoco entra en el duodeno distal a la desembocadura de la ampolla hepatopancreática. Durante el desarrollo del duodeno, la luz se obstruye completamente por células epiteliales. Si no se produce una nueva formación de la luz de dicha estructura (véase Figura 12-6D_3), un segmento corto del duodeno resulta ocluido (véase Figura 12-6F_2). Los estudios sobre familias aquejadas de *atresia duodenal familiar* sugieren una herencia autosómica recesiva. La mayor parte de las atresias afectan a las porciones descendente (segunda) y horizontal (tercera) del duodeno y son distales respecto a la desembocadura del colédoco.

En lactantes con atresia duodenal, los vómitos comienzan unas horas después del nacimiento. Estos vómitos suelen contener casi siempre bilis; con frecuencia se produce *distensión del epigastrio* (la región central superior del abdomen) como consecuencia del llenado excesivo del estómago y parte superior del duodeno. La atresia duodenal puede constituir una anomalía independiente, pero suele ir acompañada de otras anomalías congénitas, como síndrome de Down, páncreas anular (véase Figura 12-11*C*), anomalías cardiovasculares y anomalías anorrectales. También aparece **polihidramnios** porque este trastorno suele impedir la absorción normal de líquido amniótico por los intestinos. La presencia del «signo de burbuja doble» en las radiografías o los estudios ecográficos (Figura 12-7) suele sugerir un diagnóstico de atresia duodenal. Este aspecto de doble burbuja se debe al estómago distendido lleno de gas y al duodeno proximal.

Desarrollo del hígado, vesícula biliar y aparato biliar

El hígado, la vesícula biliar y el sistema de conductos biliares surgen como una evaginación central de la parte caudal del intestino anterior al principio de la cuarta semana (véanse Figuras 12-5*A* y 12-8*A*). Algunos hallazgos recientes han sugerido que tanto el divertículo hepático como la yema ventral del páncreas se desarrollan a partir de dos poblaciones del endodermo embrionario. A concentraciones suficientes, los factores de crecimiento fibroblásticos (*FGF*) secretados por el corazón en desarrollo, interaccionan con las células bipotenciales e inducen la formación del divertículo hepático. El **divertículo hepático** se extiende hacia el septum transversum, una masa de mesodermo esplácnico situado entre el corazón en desarrollo y el intes-

Figura 12-2. Desarrollo y rotación del estómago y formación de la bolsa epiploica (saco menor) y epiplón mayor. *A,* Corte medial de un embrión de 28 días. *B,* Vista anterolateral de un embrión de esa edad. *C,* Embrión de unos 35 días. *D,* Embrión de alrededor de 40 días. *E,* Embrión de aproximadamente 48 días. *F,* Vista lateral del estómago y epiplón mayor de un embrión de unos 52 días. El corte transversal muestra el agujero epiploico y la bolsa epiploica. *G,* Corte sagital que muestra la bolsa epiploica y el epiplón mayor.

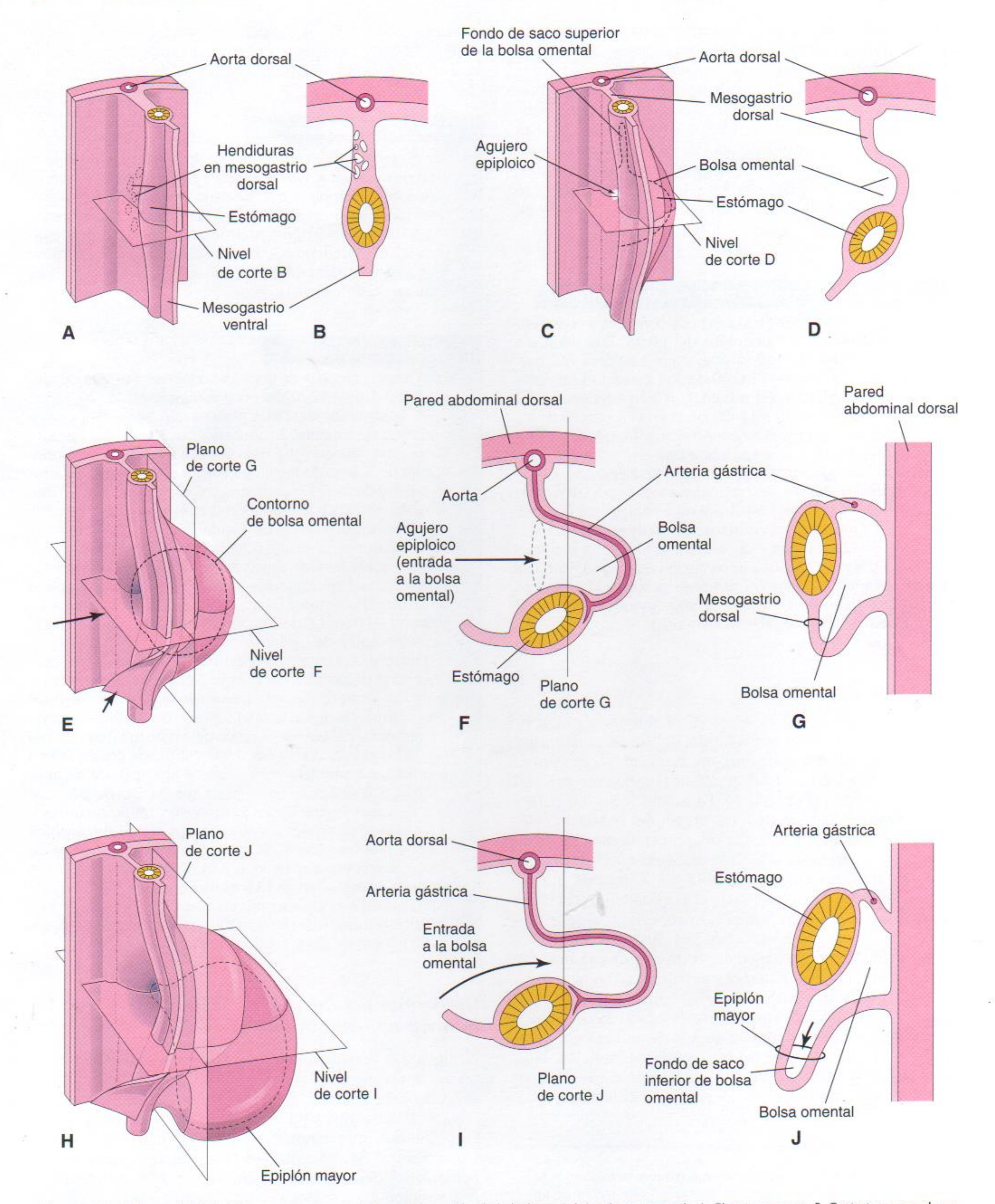
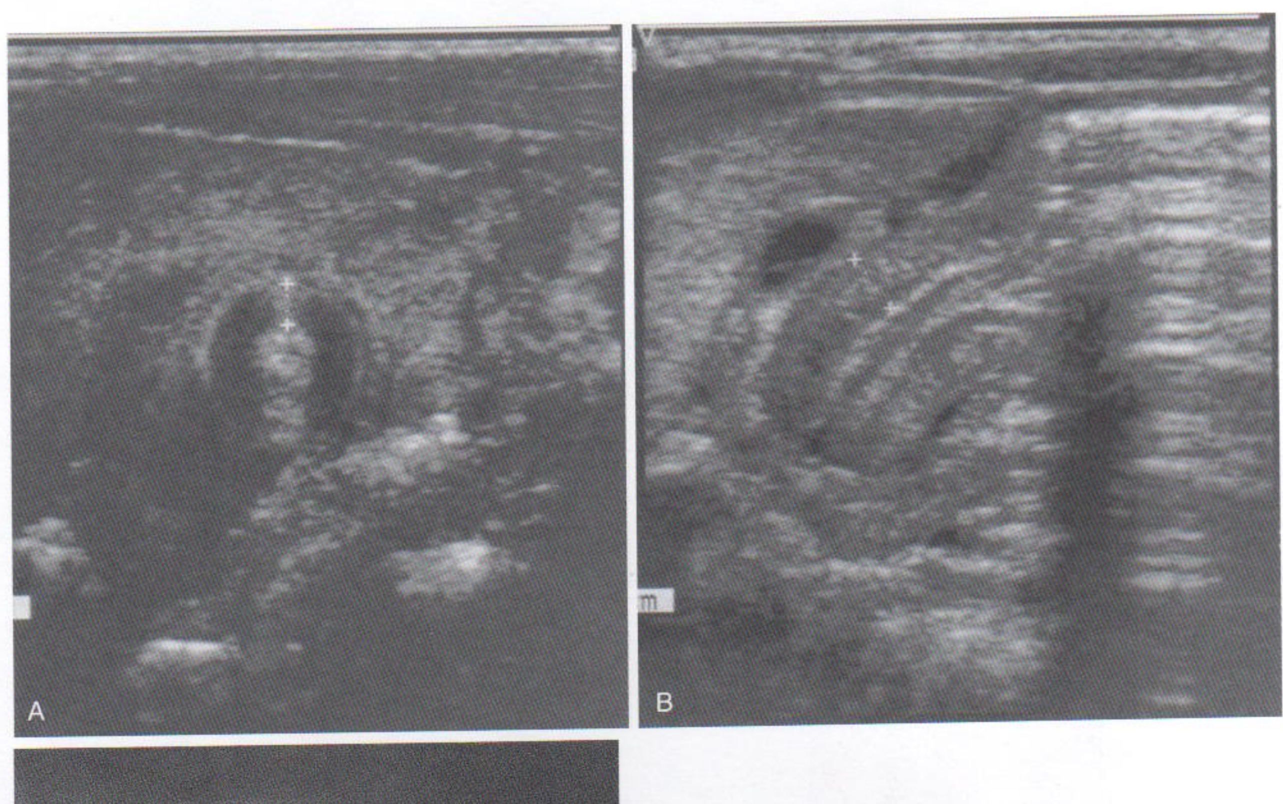


Figura 12 - 3. Desarrollo del estómago y sus mesenterios, y formación de la bolsa epiploica (saco menor). *A,* Cinco semanas. *B,* Corte transversal que muestra hendiduras en el mesogastrio dorsal. *C,* Etapa posterior después de la coalescencia de las hendiduras para formar la bolsa epiploica. *D,* Corte transversal que muestra el aspecto inicial de la bolsa epiploica. *E,* El mesenterio dorsal se ha alargado y la bolsa epiploica ha crecido. *F* y *G,* Cortes transversal y longitudinal, respectivamente, que muestran alargamiento del mesogastrio dorsal y expansión de la bolsa epiploica. *H,* Seis semanas, se indican epiplón mayor y extensión de bolsa epiploica. *I* y *J,* Cortes transversal y longitudinal, respectivamente, que muestran el fondo de saco inferior de la bolsa y el agujero epiploicos.



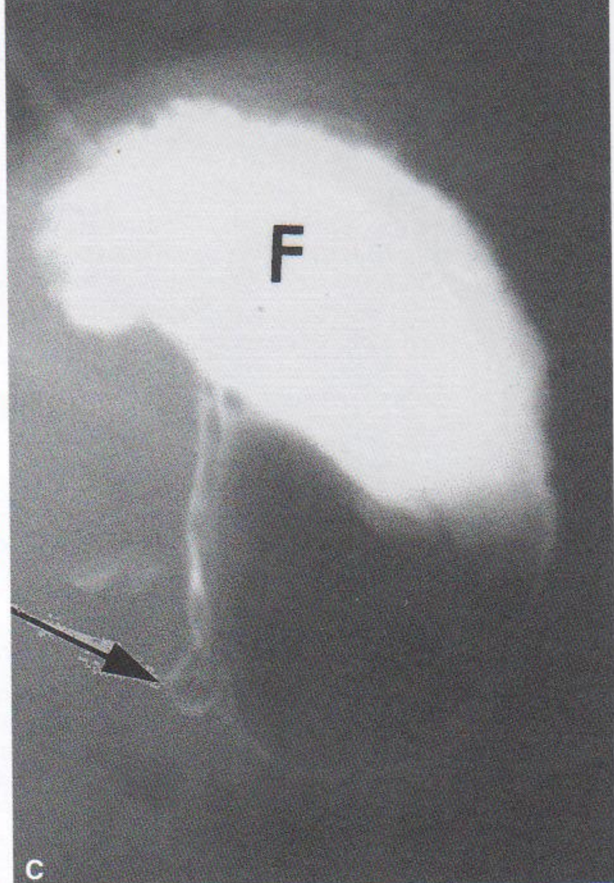
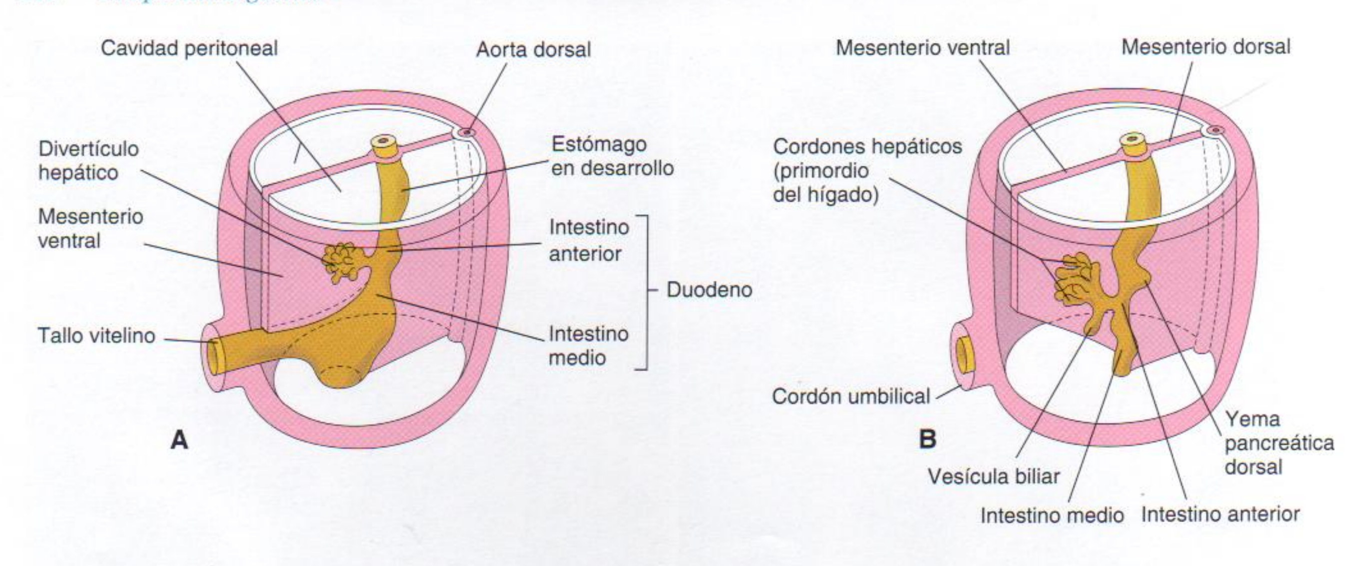


Figura 12-4. *A*, Ecografía abdominal transversal que muestra un engrosamiento de la pared muscular pilórica superior a 4 mm (distancia entre cruces). *B*, Imagen horizontal que indica una longitud del conducto pilórico mayor de 14 mm en un recién nacido aquejado de estenosis pilórica hipertrófica. (Tomado de Wyllie R: Pyloric stenosis and other congenital anomalies of the stomach. *En* Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds.): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1996.) *C*, Radiografía con contraste del estómago de un niño varón de un mes de edad con estenosis pilórica. Obsérvese el extremo pilórico estrechado *(flecha)* y el fundus distendido (F) del estómago, relleno de material de contraste. (Cortesía del Dr. Prem S. Sahni, Department of Radiology, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

tino medio. El septum transversum constituye el mesenterio ventral de esta región. El divertículo hepático aumenta rápidamente de tamaño y se divide en dos partes a medida que crece entre las capas del **mesenterio ventral** (Figura 12-5*A*). La porción craneal más grande de este divertículo es el **primordio del hígado.** Las células endodérmicas proliferativas dan lugar a cordones entrelazados de células hepáticas, así como al revestimiento epitelial de la parte intrahepática del aparato biliar. Los **cordones hepáticos** se anastomosan alrededor de espacios recubiertos de endote-



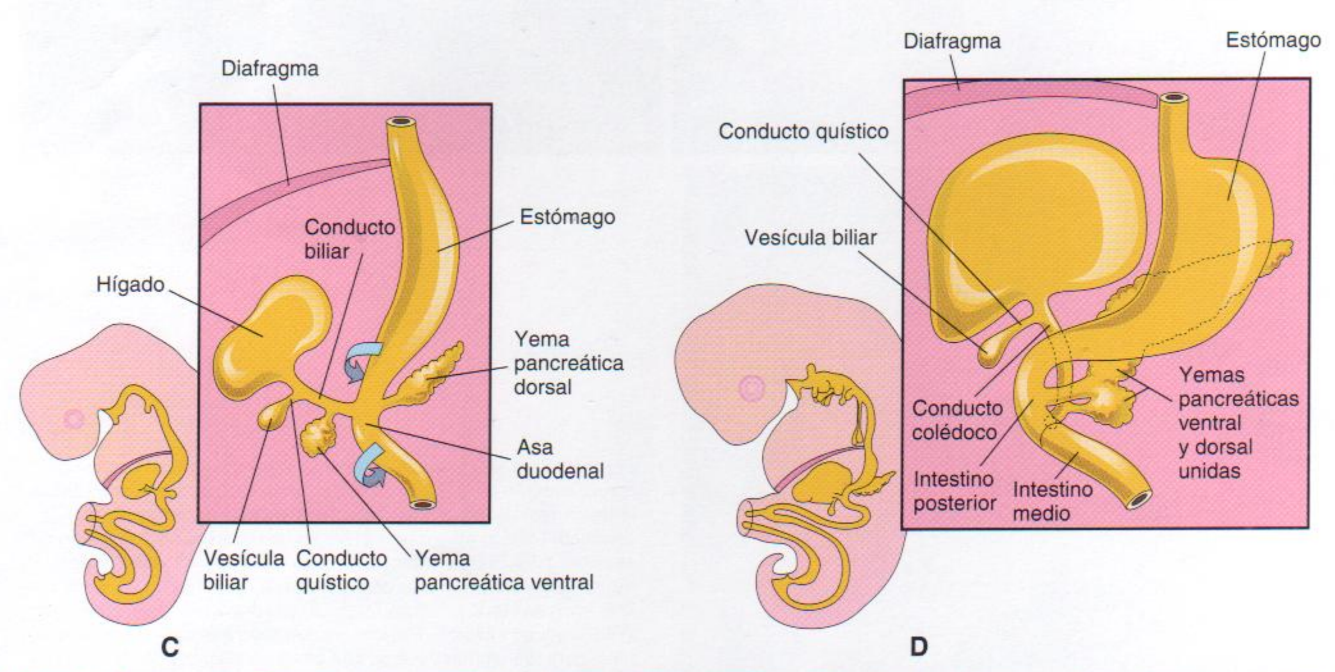


Figura 12 - 5. Dibujos de etapas sucesivas del desarrollo de duodeno, hígado, páncreas y aparato biliar extrahepático. *A,* Cuatro semanas. *B* y *C,* Cinco semanas. *D,* Seis semanas. El páncreas se desarrolla a partir de las yemas dorsal y ventral que se fusionan para formarlo. Obsérvese que la entrada del conducto biliar en el duodeno cambia de forma gradual desde su posición inicial a una situación posterior. Ello explica por qué este conducto pasa detrás del duodeno y la cabeza del páncreas en adultos.

lio, los primordios de los *sinusoides hepáticos.* El tejido fibroso y *hematopoyético* y las *células de Kupffer* del hígado derivan del mesénquima del septum transversum.

El hígado crece con rapidez y, entre la quinta y la décima semanas, rellena una gran parte de la cavidad abdominal superior (véase Figura 12-8*C* y *D*). La cantidad de sangre oxigenada que fluye desde la vena umbilical hacia el hígado determina el desarrollo y segmentación funcional de este órgano. En un principio, los lóbulos derecho e izquierdo tienen un tamaño parecido, pero el derecho adquiere mayor tamaño. *La hematopoyesis se inicia a lo largo de la sexta semana,* dando al hígado un aspecto rojizo. Hacia la novena semana, el hígado representa alrededor del 10% del peso fetal. La *formación de bilis* por las células hepáticas comienza durante la duodécima semana.

La porción caudal pequeña del divertículo hepático se convierte en la **vesícula biliar** y el tallo del divertículo forma el **conducto cístico** (véase Figura 12-5*C*). Inicialmente, el aparato biliar extrahepático está ocluido por células epiteliales, pero posteriormente se canaliza debido a la vacuolación resultante de la degeneración de dichas células. El tallo que conecta los conductos hepáticos y cístico constituye el **conducto colédoco.** En un principio, este conducto está unido a la cara ventral del asa duodenal; sin embargo, a medida que el duodeno crece y rota, la entrada del colédoco es arrastrada hacia la cara dorsal del duodeno (véase Figura 12-5*C* y *D*). La bilis que se introduce en el duodeno a través del colédoco tras la semana decimotercera da una tonalidad verdosa oscura al **meconio** (contenidos intestinales).

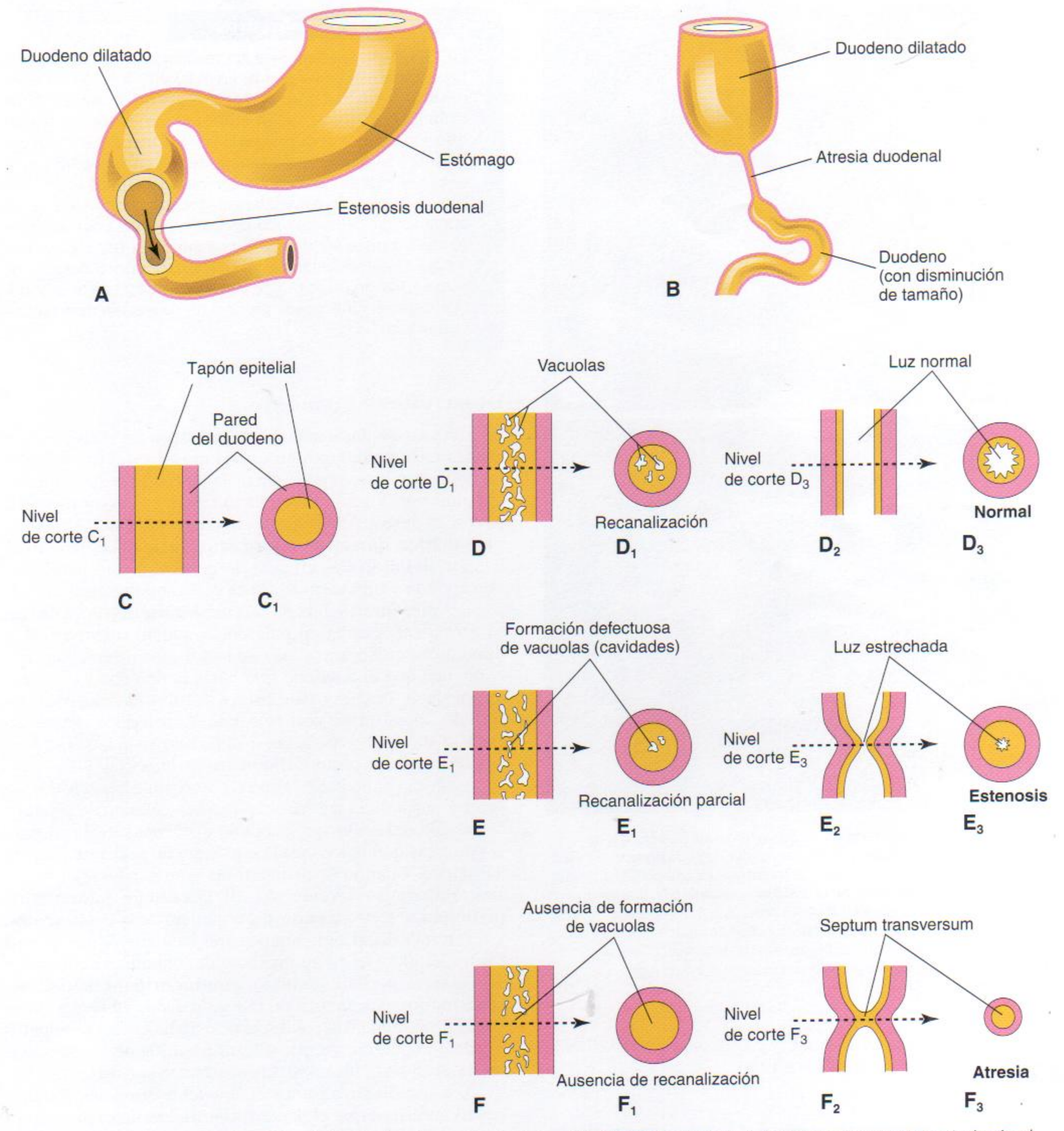


Figura 12 - 6. Fundamento embriológico de los dos tipos frecuentes de obstrucción intestinal congénita. *A,* Estenosis duodenal. *B,* Atresia duodenal. *C* a *F,* Diagramas de cortes longitudinales y transversales del duodeno que muestran: 1) recanalización normal (*D* a D_3), 2) estenosis (*E* a E_3) y 3) atresia (*F* a F_3). La mayoría de las atresias duodenales ocurren en las porciones descendente (segunda) y horizontal (tercera) del duodeno.

Mesenterio ventral

Esta membrana delgada de doble capa (véase Figura 12-8) da lugar a:

- el *epiplón menor*, que va del hígado a la curvatura menor del estómago *(ligamento hepatogástrico)* y desde aquél al duodeno *(ligamento hepatoduodenal)*
- el *ligamento falciforme*, que se extiende desde el hígado hasta la pared abdominal ventral

La **vena umbilical** pasa por el borde libre del ligamento falciforme en su trayecto desde el cordón umbilical hasta el hígado. El mesenterio ventral también forma el **peritoneo visceral del hígado.** Este órgano está cubierto por perito-



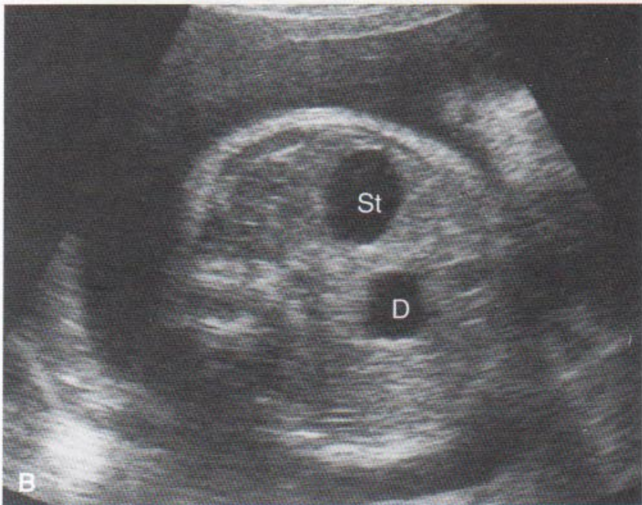


Figura 12 - 7. Estudios ecográficos de un feto a las 33 semanas de gestación (31 semanas después de la fecundación) que presenta atresia duodenal. *A,* Tomografía oblicua que muestra el estómago (St) dilatado lleno de liquido que penetra en el duodeno proximal (D), que también ha aumentado por la atresia (bloqueo) distal a él. *B,* Tomografía transversal que ilustra el aspecto característico de «doble burbuja» del estómago y el duodeno cuando existe atresia duodenal. (Cortesía del Dr. Lyndon M. Hill, Magee-Women's Hospital, Pittsburgh, Pennsylvania, EE.UU.)

neo, salvo en la *zona desnuda* que está en contacto directo con el diafragma (véase Figura 12-9).

Anomalías hepáticas

Son frecuentes las variaciones menores de la lobulación hepática, pero las anomalías congénitas de este órgano son raras. Las variaciones de los conductos hepáticos, conducto colédoco y conducto cístico son frecuentes y tienen importancia clínica. Pueden aparecer *conductos hepáticos accesorios* y es importante reconocer su posible presencia desde el punto de vista quirúrgico (Moore y Dalley, 1999). Estos conductos accesorios son canales estrechos que salen del lóbulo derecho del hígado hacia la superficie anterior del cuerpo de la vesícula biliar. En algunos casos, el conducto cístico se abre en un conducto hepático accesorio en lugar de hacerlo en el conducto hepático común.

Atresia biliar extrahepática

Este trastorno representa la anomalía más grave del sistema biliar extrahepático y ocurre en 1:10.000 a 1:15.000 nacimientos vivos. La forma más frecuente de atresia biliar extrahepática (presente en el 85% de los casos) es la obstrucción de los conductos en o por encima del *hilio hepático,* una hendidura transversal profunda en la superficie visceral del hígado. La falta de canalización de los conductos biliares suele ser consecuencia del mantenimiento de la etapa sólida del desarrollo de los mismos. La atresia biliar también puede ser debida a una infección hepática a finales del desarrollo fetal. La *ictericia* aparece poco después de nacer. Cuando no se puede corregir la atresia biliar mediante cirugía, el niño puede morir si no se efectúa un trasplante hepático.

Desarrollo del páncreas

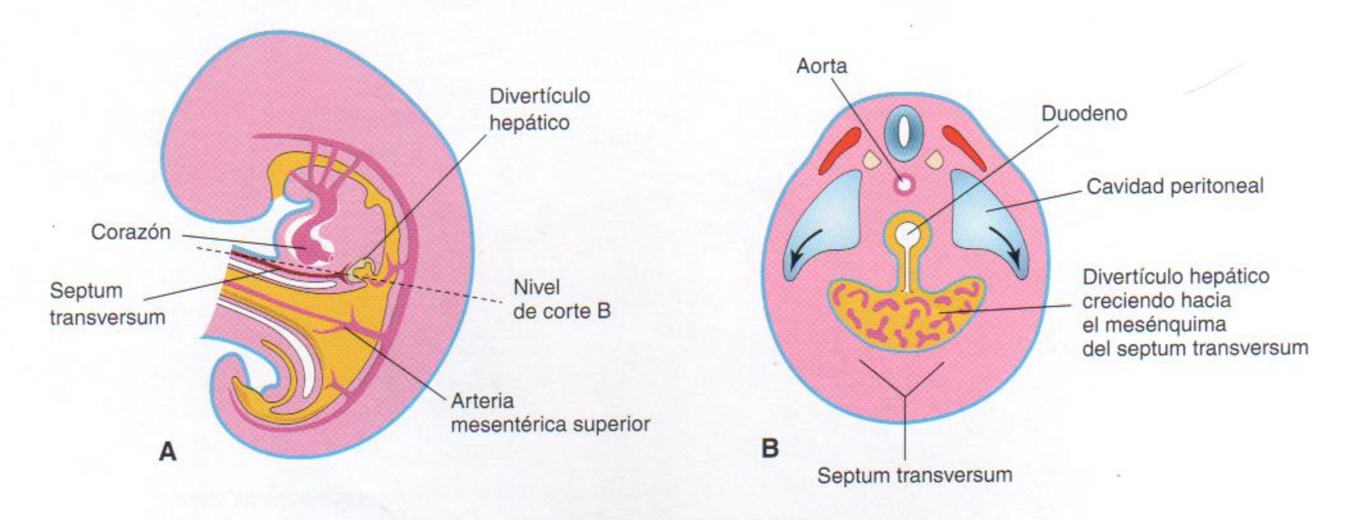
El páncreas se desarrolla entre las capas de mesenterio a partir de las **yemas pancreáticas** dorsal y ventral de células endodérmicas, que surgen de la porción caudal del intestino anterior (Figuras 12-9 y 12-10*A* y *B*). La mayor parte del páncreas deriva de la yema pancreática dorsal. La **yema pancreática dorsal** de mayor tamaño aparece en primer lugar y se desarrolla en sentido craneal a una ligera distancia de la yema ventral. Crece rápidamente entre las capas del mesenterio dorsal. La **yema pancreática ventral** se forma cerca de la entrada del conducto colédoco en el duodeno y crece entre las capas del mesenterio ventral. A medida que el duodeno rota hacia la derecha y adquiere forma de C, la yema pancreática ventral es arrastrada en sentido dorsal junto con el conducto colédoco (véase Figura 12-10*C* a *G*). Enseguida se sitúa detrás de la yema pancreática dorsal y posteriormente se fusiona con ella.

La yema pancreática ventral da origen a la *apófisis uncinada* y parte de la *cabeza del páncreas.* Cuando se produce la rotación del estómago, duodeno y del mesenterio ventral, el páncreas queda localizado a lo largo de la pared abdominal dorsal. Cuando se fusionan las yemas pancreáticas, se anastomosan sus conductos. El **conducto pancreático principal** se forma a partir del conducto de la yema ventral y del tercio distal del conducto de la yema dorsal (véase Figura 12-10*G*). La parte proximal del conducto de la yema dorsal suele persistir como un **conducto pancreático accesorio,** que desemboca en la *papila duodenal menor*, localizada 2 cm craneal al conducto principal. Ambos conductos se suelen comunicar entre ellos. En un 9% de las personas no se produce la fusión de los conductos pancreáticos.

Los estudios realizados en modelos animales (pollo y ratón) muestran que el páncreas ventral se desarrolla a partir de una población de células bipotenciales de la parte ventral del endodermo. Al parecer, influye un mecanismo por defecto que implica al *factor de crecimiento fibroblástico*-2 (FGF-2), secretado por el corazón en desarrollo. La formación de la yema pancreática dorsal depende de la secreción de *activina* y FGF-2 por parte de la notocorda, lo que inhibe la expresión del erizo sónico (Shh) en el endodermo.

Histogenia del páncreas

El parénquima pancreático deriva del endodermo de las yemas pancreáticas, que forma una red de túbulos. A comienzos del período fetal, se inicia el desarrollo de acinos a partir de agrupaciones celulares que rodean los extremos de



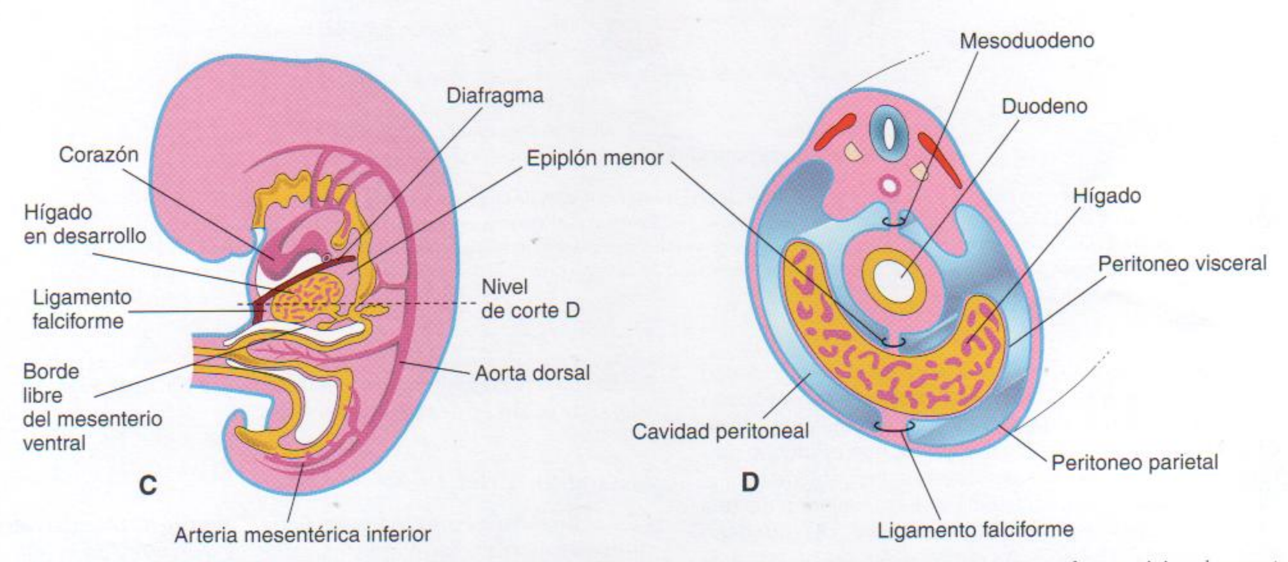


Figura 12 - 8. Dibujos que indican cómo se estira y se vuelve membranosa la parte caudal del septum transversum conforme origina el mesenterio ventral. *A,* Corte medial en un embrión de cuatro semanas. *B,* Corte transversal del embrión que muestra la expansión de la cavidad peritoneal *(flechas). C,* Corte sagital de un embrión de cinco semanas. *D,* Corte transversal de un embrión tras la formación de los mesenterios dorsal y ventral. Obsérvese que el hígado se une con la pared ventral de abdomen, estómago y duodeno a través de ligamento falciforme y epiplón menor, respectivamente.

dichos túbulos (conductos primitivos). Los **islotes pancreáticos** se desarrollan a partir de grupos de células que se separan de los túbulos y se sitúan entre los acinos. La **secreción de insulina** se inicia durante el período fetal temprano (10 semanas). Las *células que contienen glucagón y somatostina* se desarrollan antes que las células secretoras de insulina. Se ha detectado glucagón en el plasma fetal a las 15 semanas. Conforme aumenta la edad fetal, también lo hace el contenido pancreático total en insulina y glucagón. La envoltura de tejido conjuntivo y los tabiques interlobulillares del páncreas se desarrollan a partir del mesénquima esplácnico circundante. Cuando la madre padece una *diabetes mellitus,* las células beta secretoras de insulina del páncreas fetal se encuentran expuestas de forma crónica a concentraciones elevadas de glucosa. Como consecuencia de ello, estas células se hipertrofian para aumentar la tasa de secreción de insulina.

Tejido pancreático accesorio

El tejido pancreático accesorio se localiza con mayor frecuencia en la pared del estómago o del duodeno o en un divertículo ileal.

Páncreas anular

Aunque el páncreas anular es poco frecuente, es necesario describir esta anomalía porque puede originar obstrucción duodenal (Figura 12-11C). La parte anular del páncreas está formada por una banda aplanada y delgada de tejido pancreático que rodea a la porción descendente (segunda) del duodeno. El páncreas anular puede producir una obstrucción del duodeno poco después del nacimiento o bien mucho tiempo más tarde. El bloqueo de este órgano se pro-

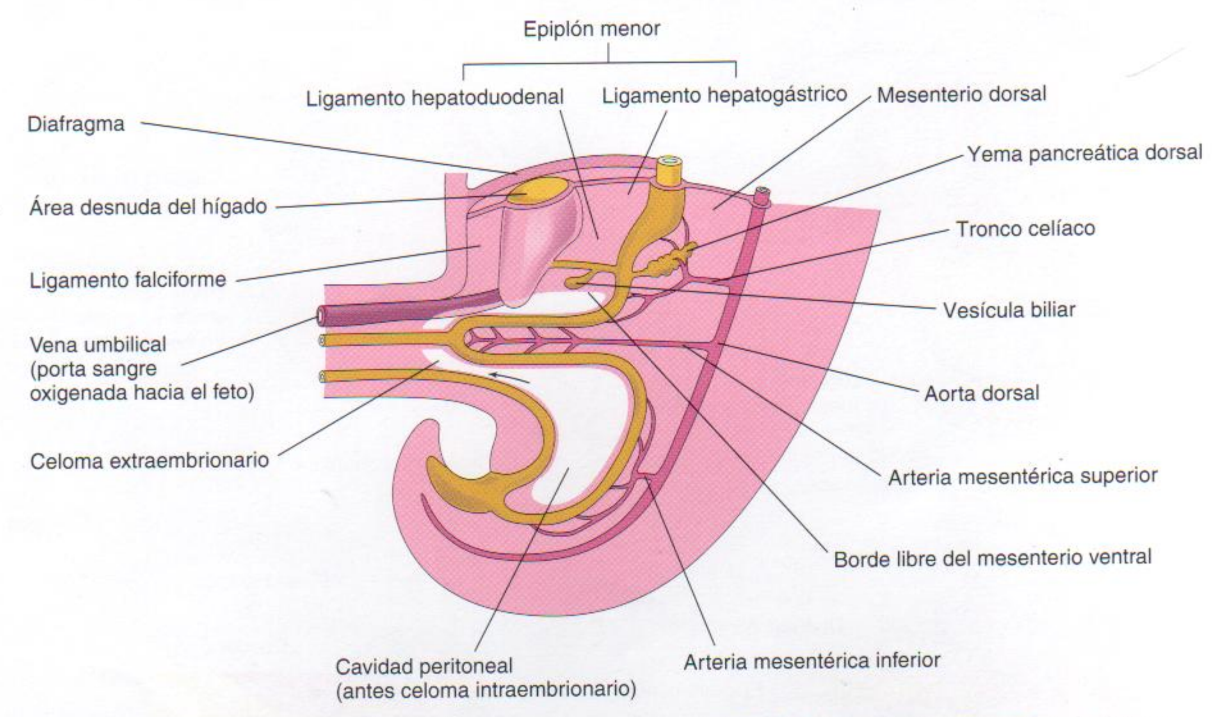


Figura 12 - 9. Esquema de un corte medial de la mitad caudal de un embrión a finales de la quinta semana que muestra el hígado y sus ligamentos asociados. La flecha indica la comunicación de la cavidad peritoneal con el celoma extraembrionario. Debido al crecimiento rápido del hígado y el asa de intestino medio, la cavidad abdominal se hace demasiado pequeña temporalmente para contener los intestinos en desarrollo; por consiguiente, penetran en el celoma extraembrionario en la parte proximal del cordón umbilical (véase Figura 12-13).

duce en presencia de una inflamación o de una enfermedad neoplásica maligna en un páncreas anular. Se ha detectado una mayor incidencia de pancreatitis y úlceras pépticas en personas con esta anomalía pancreática, que es mucho más frecuente en varones que en mujeres. Probablemente, el páncreas anular es consecuencia del crecimiento de una yema pancreática ventral bífida alrededor del duodeno (véase Figura 12-11*A* a *C*). A continuación, las partes de la yema ventral bífida se fusionan con la dorsal, dando lugar a un anillo pancreático (L. *anulus*).

Desarrollo del bazo

El desarrollo del bazo se describe en este capítulo porque este órgano proviene de una masa de células mesenquimatosas situadas entre las capas del mesograstrio dorsal (Figura 12-12). El bazo, un órgano linfático vascular, inicia su desarrollo a lo largo de la quinta semana, pero no adquiere su forma característica hasta comienzos del período fetal. El bazo es lobulado en el feto, pero estos lóbulos suelen desaparecer antes del nacimiento. Las escotaduras del borde superior del bazo adulto representan restos de los surcos que separaban los lóbulos fetales. A medida que el estómago rota, la superficie izquierda del mesogastrio se fusiona con el peritoneo sobre el riñón izquierdo. Esta fusión explica la unión dorsal del **ligamento esplenorenal** y el motivo debido al cual la arteria esplénica del adulto, la rama más larga del tronco celíaco, sigue un trayecto tortuoso posterior a la bolsa epiploica y anterior al riñón izquierdo (véase Figura 12-12*C*).

Los experimentos de *manipulación genética* han demostrado que la capsulina, un factor de transcripción básico hélice-lazo (bHLH) y los genes homeocaja NKx2-5, Hox11 y Bapx1 regulan el desarrollo del bazo.

Histogenia del bazo

Las células mesenquimatosas del primordio esplénico se diferencian para formar la cápsula, la armazón de tejido conjuntivo y el parénquima del bazo. Este órgano funciona como un centro hematopoyético hasta finales de la etapa fetal; no obstante, mantiene su capacidad potencial de formación de células sanguíneas incluso en la vida adulta.

Bazo accesorio

Se pueden desarrollar una o más pequeñas masas esplénicas en alguno de los pliegues peritoneales, habitualmente en las proximidades del bazo o junto a la cola del páncreas. El bazo accesorio aparece en alrededor del 10% de las personas y habitualmente tiene un diámetro de 1 cm. Este bazo puede estar parcial o totalmente incluido en la cola del páncreas o dentro del ligamento gastroesplénico.

Intestino medio

Los derivados del intestino medio son:

- el intestino delgado, incluyendo casi todo el duodeno
- el ciego, apéndice, colon ascendente y la mitad derecha a dos tercios del colon transverso

Todos estos derivados son irrigados por la **arteria mesentérica superior**, la arteria del intestino medio (véase Figu-

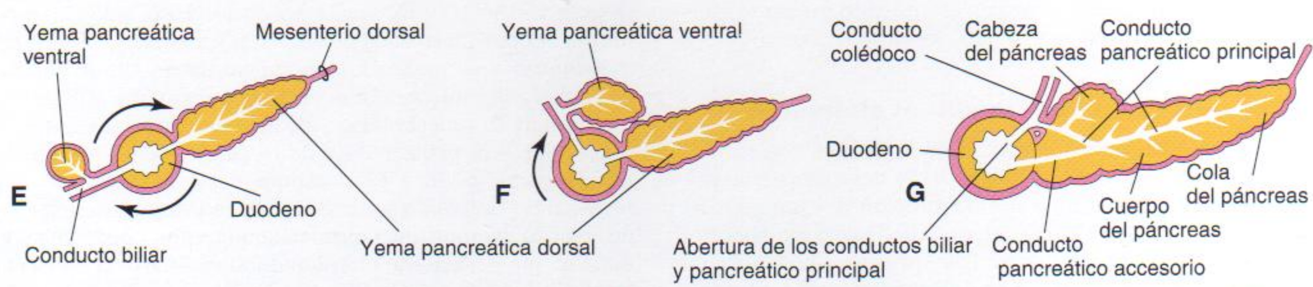


Figura 12 - 10. *A* a *D*, Etapas sucesivas del desarrollo del páncreas de la quinta a la octava semanas. *E* a *G*, Diagramas de cortes transversales del duodeno y páncreas en desarrollo. El crecimiento y rotación *(flechas)* del duodeno arrastran a la yema pancreática ventral hacia la yema dorsal y posteriormente se fusionan. Obsérvese que, inicialmente, el conducto colédoco se fija a la cara ventral del duodeno y luego es llevado a la cara dorsal a medida que gira el duodeno. El conducto pancreático principal se forma por la unión de la parte distal del conducto pancreático dorsal con la totalidad del conducto pancreático ventral. La porción proximal del conducto pancreático dorsal se suele obliterar, pero puede persistir en forma de conducto pancreático accesorio.

ra 12-1). El asa del intestino medio está suspendida de la pared abdominal por un mesenterio alargado (Figura 12-13*A*). Conforme se alarga, el intestino medio forma un asa intestinal ventral en forma de U, el **asa del intestino medio,** que se proyecta hacia los restos del celoma extraembrionario en la porción proximal del cordón umbilical. En esta etapa, el celoma intraembrionario se comunica con el extraembrionario en el ombligo (véase Figura 12-9). Este movimiento del intestino representa una **herniación umbilical fisiológica** que ocurre a comienzos de la sexta semana (véanse Figuras 12-13 y 12-14). El asa del intestino medio está conectada con el saco vitelino a través del estrecho *tallo o conducto vitelino* hasta la décima semana. La herniación umbilical se debe a que no hay espacio suficiente en el abdomen para el intestino medio de crecimiento rápido. La falta de espacio es consecuencia, fundamentalmente, del

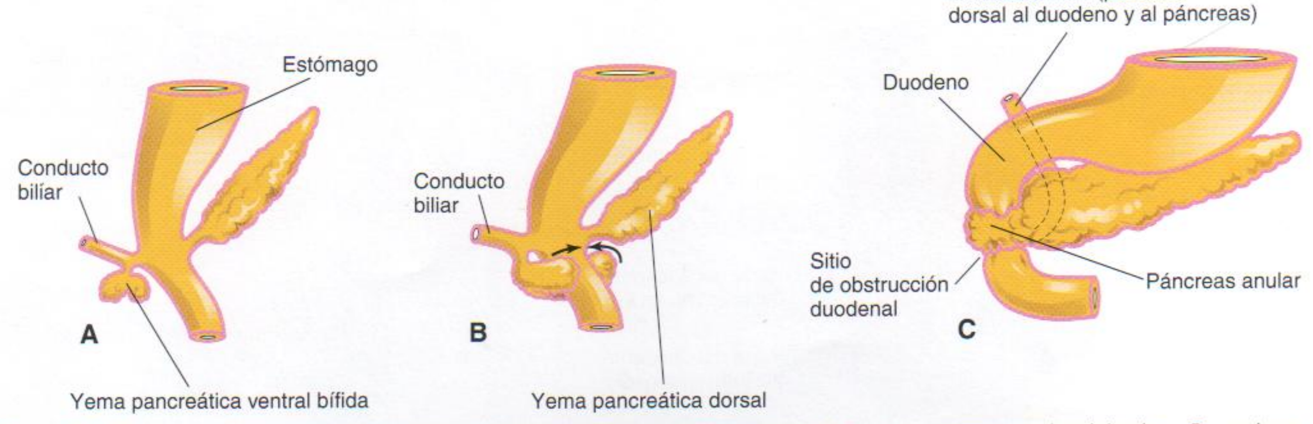


Figura 12 - 11. *A* y *B*, Representación de la posible base embriológica de un páncreas anular. *C*, Páncreas anular que rodea al duodeno. En ocasiones, esta anomalía del páncreas produce obstrucción completa (atresia) o parcial (estenosis) del duodeno. En casi todos los casos, el páncreas anular engloba a la segunda porción del duodeno, distal a la ampolla hepatopancreática.

tamaño relativamente grande del hígado y los dos riñones presentes durante esta fase del desarrollo.

El asa del intestino medio posee un extremo craneal y otro caudal. El **tallo vitelino** está unido al vértice de este asa donde se juntan ambas ramas (véase Figura 12-13*A*). La rama craneal crece rápidamente y forma pequeñas asas intestinales, pero la caudal sufre escasas modificaciones con excepción del desarrollo del **divertículo cecal,** primordio del ciego y el apéndice (véase Figura 12-13*C*).

Rotación del asa del intestino medio

Mientras se halla en el cordón umbilical, el asa del intestino medio gira 90° en sentido contrario a las agujas del reloj alrededor del eje de la **arteria mesentérica superior** (véase Figura 12-13*B*). De este modo, la rama craneal del asa del intestino medio se desplaza a la derecha y la rama caudal a la izquierda. Durante la rotación, el intestino medio se alarga y forma asas intestinales (p. ej., yeyuno e íleon).

Regreso del intestino medio al abdomen

A lo largo de la décima semana, los intestinos regresan al abdomen (véase Figura 12-13*C* y *D*). Se desconoce qué origina este proceso, aunque la disminución del tamaño del hígado y los riñones y el crecimiento de la cavidad abdominal son factores importantes. Este proceso se denomina *reducción de la hernia fisiológica del intestino medio*. El intestino delgado (formado a partir de la rama craneal) regresa en primer lugar, pasando detrás de la arteria mesentérica superior y ocupando la parte central del abdomen. Conforme retorna el intestino grueso, sufre una rotación adicional de 180° en sentido contrario a las agujas del reloj (véase Figura 12-13C_1 y D_1). Posteriormente se sitúa en el lado derecho del abdomen. El colon ascendente comienza a ser reconocible a medida que se elonga de forma progresiva la pared abdominal posterior (véase Figura 12-13*E*).

Fijación de los intestinos

La rotación del estómago y duodeno hace que este órgano y el páncreas desciendan hacia la derecha, mientras son presionados contra la pared abdominal posterior por el colon. Las capas adyacentes de peritoneo se fusionan y desaparecen posteriormente (Figura 12-15*C* y *F*); por consiguiente, la mayor parte del duodeno y la cabeza del páncreas se sitúan en posición retroperitoneal (detrás del peritoneo). La unión del mesenterio dorsal a la pared abdominal posterior se modifica en gran medida después del regreso de los intestinos a la cavidad abdominal. Al principio, el mesenterio dorsal se encuentra en el plano medio. Conforme los intestinos aumentan de tamaño, se alargan y asumen sus posiciones finales, sus mesenterios son presionados contra la pared abdominal posterior. El mesenterio del colon ascendente se fusiona con el peritoneo parietal de esta pared y desaparece; por consiguiente, el colon ascendente también se sitúa en posición retroperitoneal (véase Figura 12-15*B* y *E*).

El colon que ha sufrido un aumento de tamaño presiona al duodeno contra la pared abdominal posterior; de esta forma, se absorbe la mayor parte del mesenterio duodenal (Figura 12-15*C*, *D* y *F*). Por tanto, el duodeno, salvo los primeros 2,5 cm (derivados del intestino anterior), carece de mesenterio y se sitúa retroperitonealmente. Otros derivados del asa del intestino medio (p. ej., el yeyuno y el íleon) mantienen sus mesenterios. El mesenterio está unido en un principio al plano medio de la pared abdominal posterior (Figura 12-13*B* y *C*). Después de la desaparición del mesenterio del colon ascendente, el mesenterio en forma de abanico del intestino delgado adquiere una nueva línea de fijación que pasa desde la unión duodenal hasta la ileocecal en dirección inferolateral.

Ciego y apéndice

El primordio del ciego y del apéndice (L. *vermiform*, como un gusano) (el **divertículo cecal**) aparece a lo largo de la sexta semana como una tumefacción del margen antimesentérico de la rama caudal del asa del intestino medio (véanse Figuras 12-13*C* y 12-16*A*). El vértice de este divertículo no crece tan deprisa como el resto, por lo que el apéndice es inicialmente un pequeño divertículo del ciego (véase Figura 12-16*B*). La longitud del apéndice aumenta rápidamente, de manera que al nacer se trata de un tubo relativamente largo que surge del extremo distal del ciego (véase Figura 12-16*D*). Después del nacimiento, la pared del ciego crece de forma desigual, haciendo que el apéndice se

Mesenterio ventral
Estómago
Mesogastrio dorsal
Aorta
Riñón
Nivel de corte B
Bazo
Tronco celíaco
A
Vena umbilical
Ligamento falciforme
Yemas pancreáticas ventral y dorsal

Aorta
Riñón izquierdo
Mesogastrio dorsal
Bazo
Estómago
Hígado
B

Riñón derecho
Área de fusión
Arteria esplénica
Ligamento esplenorrenal
Mesenterio ventral
Ligamento gastrohepático
Ligamento falciforme
Ligamento gastroesplénico
C

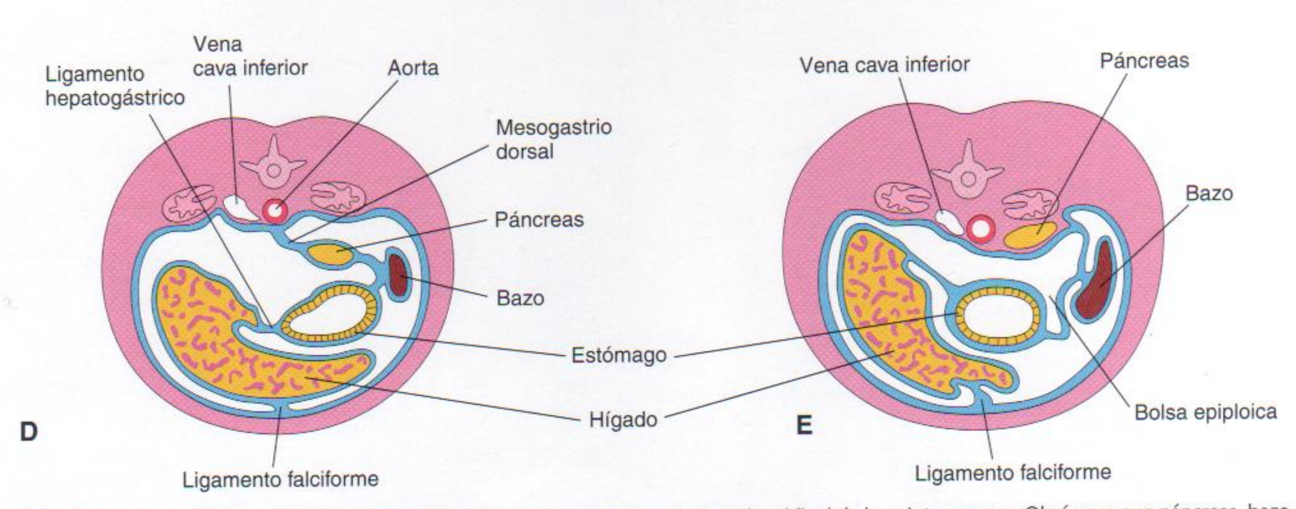
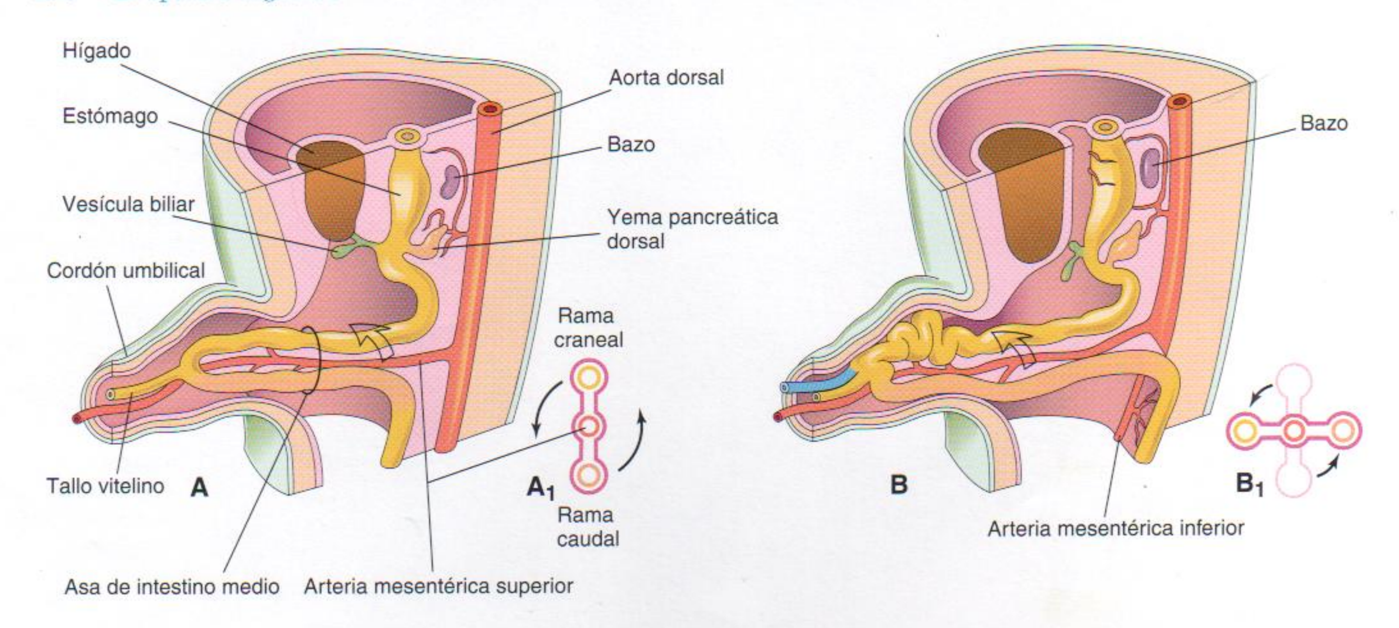
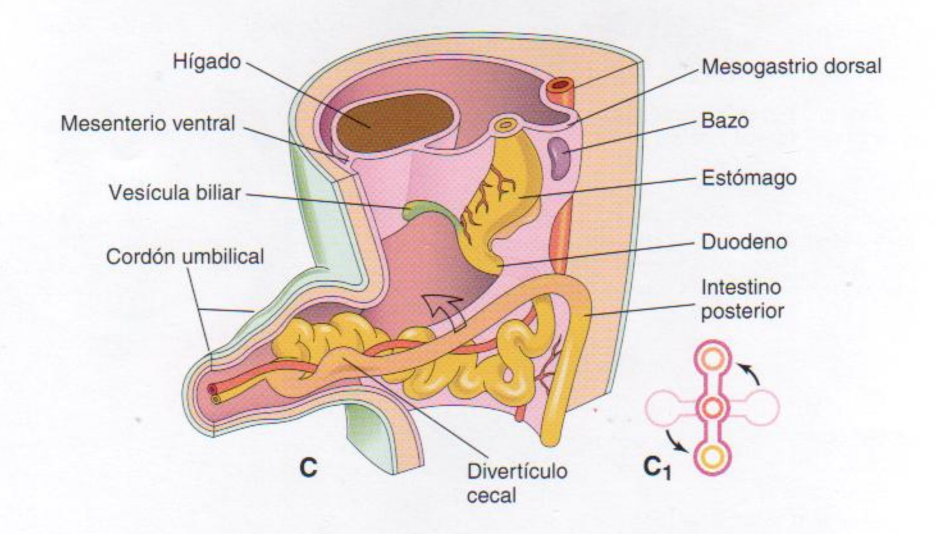


Figura 12 - 12. *A,* Dibujo del lado izquierdo del estómago y estructuras relacionadas al final de la quinta semana. Obsérvese que páncreas, bazo y tronco celíaco se hallan entre las capas del mesogastrio dorsal. *B,* Corte transversal de hígado, estómago y bazo, en el nivel indicado en *A,* que muestra su relación con los mesenterios dorsal y ventral. *C,* Corte transversal de un feto que muestra la fusión del mesogastrio dorsal con el peritoneo en la pared posterior del abdomen. *D* y *E,* Cortes similares que muestran el movimiento del hígado hacia la derecha y la rotación del estómago. Obsérvese la fusión del mesogastrio dorsal a la pared dorsal del abdomen. Como consecuencia de ello, el páncreas adquiere una posición retroperitoneal.





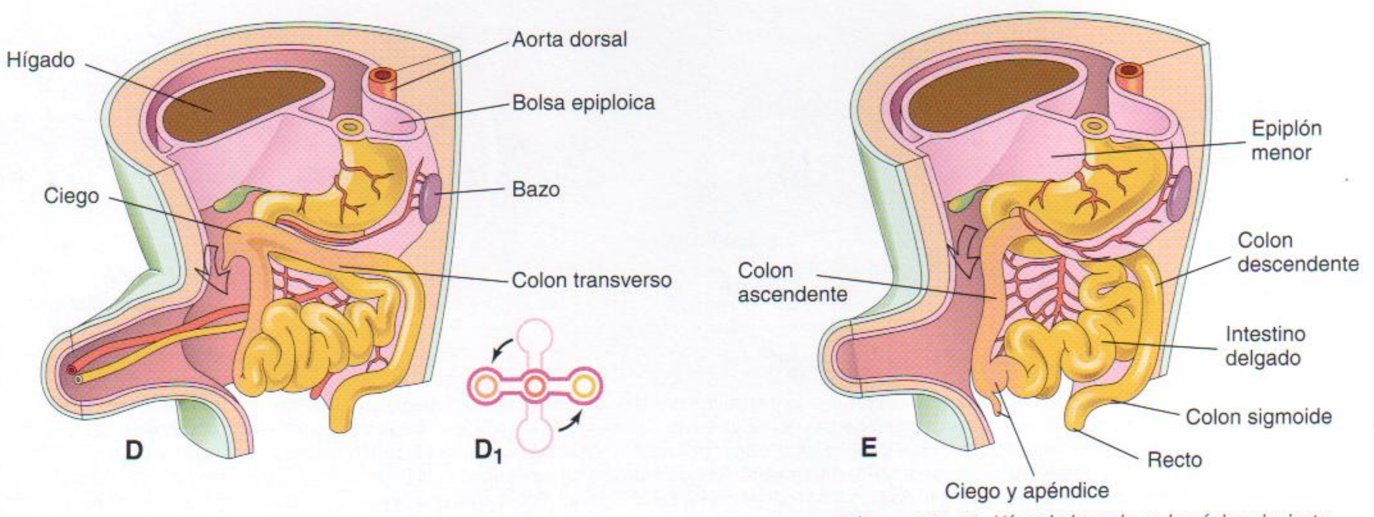


Figura 12-13. *Véase la leyenda en la página siguiente.*

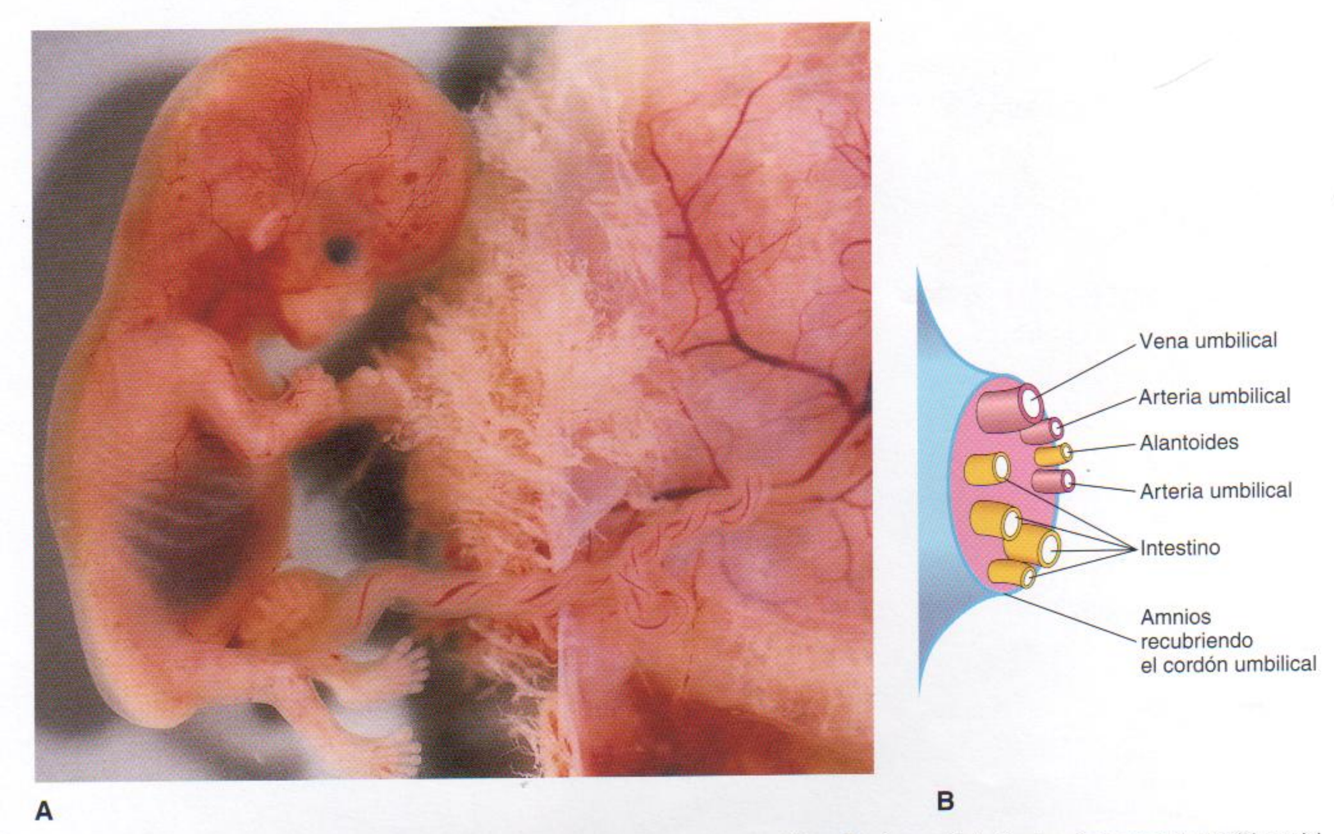


Figura 12-14. *A*, Fotografía de un embrión humano (casi 58 días) unido a su saco coriónico. Obsérvese el intestino herniado procedente del asa del intestino medio en la parte proximal del cordón umbilical. Obsérvense también los vasos sanguíneos umbilicales. (Cortesía del Dr. D. K. Kalousek, Department of Pathology, University of British Columbia, Children's Hosptial, Vancouver, B.C., Canadá.) *B*, Esquema que señala las estructuras de la parte proximal del cordón umbilical.

sitúe en su lado medio (Figura 12-16*E*). El apéndice está sometido a una variación considerable de posición. A medida que el colon se alarga, el apéndice puede situarse en posición posterior al ciego *(apéndice retrocecal)* o bien al colon *(apéndice retrocólico)*. Asimismo, puede descender a lo largo del borde de la pelvis *(apéndice pélvico)*. *En aproximadamente el 64% de las personas, el apéndice se halla en posición retrocecal.*

Anomalías del intestino medio

Son comunes las anomalías congénitas del intestino medio; la mayoría de ellas son anomalías de la rotación del intestino **(rotación incorrecta del intestino)** consecuencia de la rotación incompleta o fijación de los intestinos.

Figura 12-13. Rotación del intestino medio observada desde la izquierda. *A*, Alrededor del inicio de la sexta semana, se observa el asa de intestino en la parte proximal del cordón umbilical. A_1, Corte transversal del asa de intestino medio que muestra la relación inicial de sus ramas con la arteria. *B*, Etapa posterior que indica el inicio de la rotación del intestino medio. B_1, Rotación de 90°, en sentido contrario a las agujas del reloj, que lleva la rama craneal del intestino medio hacia la derecha. *C*, Alrededor de las 10 semanas, se señalan los intestinos que regresan al abdomen. C_1, Ilustra una rotación adicional de 90°. *D*, Unas 11 semanas, después de regresar los intestinos al abdomen. D_1, Rotación adicional del intestino de 90°, para un total de 270°. *E*, Período fetal tardío que muestra el descenso del ciego a su posición normal en el cuadrante inferior derecho del abdomen.

Onfalocele congénito

Esta anomalía consiste en la presencia de una herniación de los contenidos abdominales hacia la parte proximal del cordón umbilical (Figuras 12-17 y 12-18). La herniación de los intestinos hacia este cordón se presenta en aproximadamente 1 de cada 5.000 nacimientos, mientras que la herniación del hígado e intestinos se produce en 1 de cada 10.000 nacimientos. El tamaño de la hernia depende de su contenido. La cavidad abdominal es proporcionalmente pequeña cuando aparece un onfalocele, ya que no existe el estímulo para su crecimiento. Es precisa una reparación quirúrgica inmediata. Este trastorno es debido a la ausencia de regreso de los intestinos a la cavidad abdominal durante la décima semana. El saco herniado se reviste por el epitelio del cordón umbilical, un derivado del amnios.

Hernia umbilical

Cuando los intestinos regresan a la cavidad abdominal a lo largo de la décima semana y después se hernian a través de un ombligo que no se ha cerrado correctamente, se forma una hernia umbilical. Este tipo frecuente de hernia difiere de un onfalocele. En la hernia umbilical, la masa que sale (por lo general, el epiplón mayor y parte del intestino delgado) está recubierta de tejido subcutáneo y de piel. La hernia no suele alcanzar su tamaño máximo hasta el final del primer mes tras el nacimiento. Habitualmente oscila entre 1 y 5 cm. El defecto a través del cual se produce la hernia se encuentra en la línea alba. La hernia sale con el llanto, los esfuerzos o la tos y es posible reducirla fácilmente a través del anillo

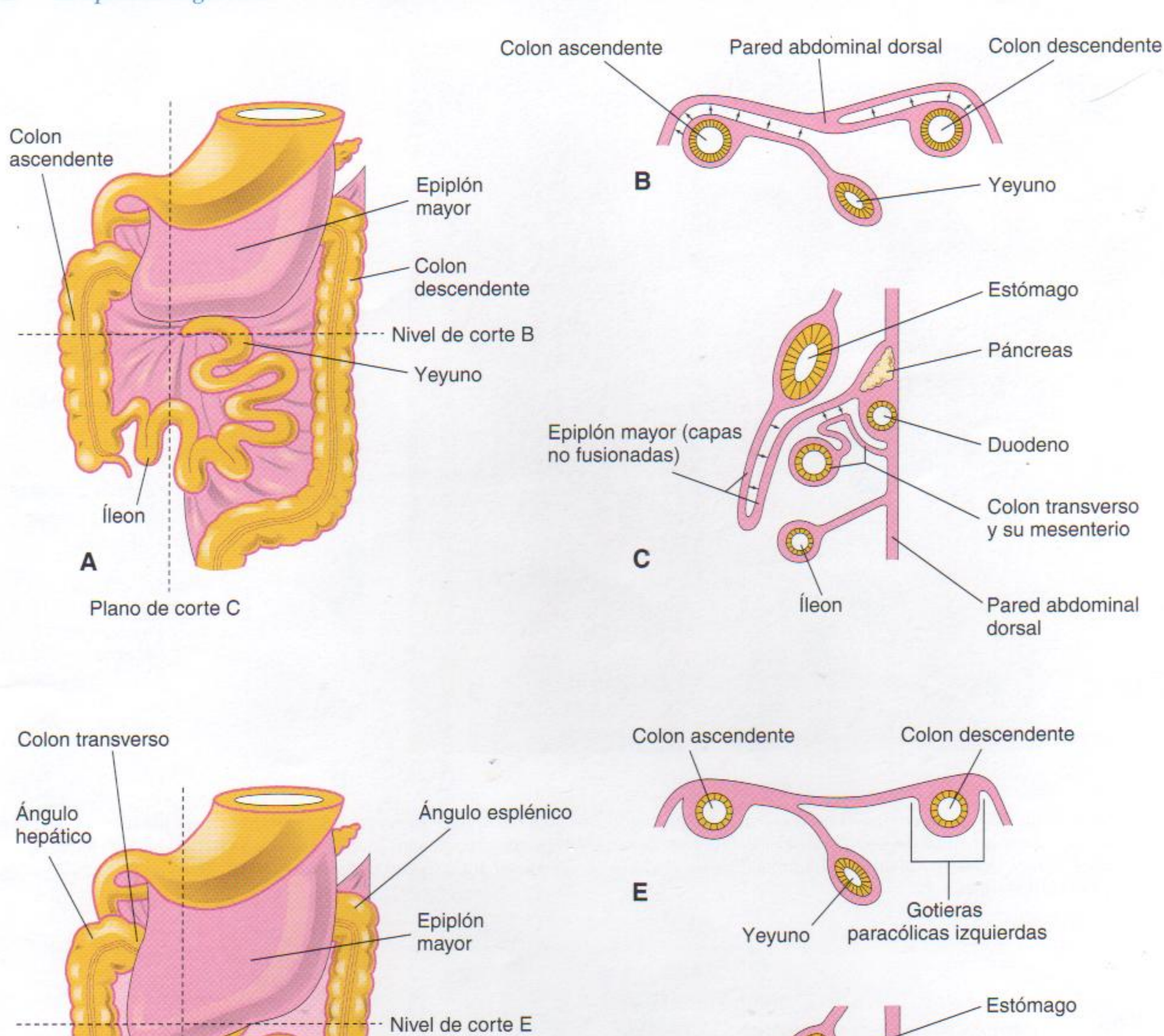


Figura 12 - 15. Fijación de los intestinos. *A,* Vista ventral de los intestinos antes de su fijación. *B,* Corte transversal en el nivel indicado en *A.* Las flechas indican las áreas de fusión posterior. *C,* Corte sagital en el plano que se muestra en *A,* que ilustra el epiplón mayor que cuelga más allá del colon transverso. Las flechas indican las áreas de fusión posterior. *D,* Vista ventral de los intestinos después de su fijación. *E,* Corte transversal, en el nivel que se muestra en *D,* después de la desaparición del mesenterio de colon ascendente y descendente. *F,* Corte sagital, en el plano que se muestra en *D,* que señala la fusión del epiplón mayor con el mesenterio del colon transverso y la fusión de capas del epiplón mayor.

fibroso del ombligo. No se suele llevar a cabo una intervención quirúrgica, a menos que el trastorno persista hasta los tres a cinco años de edad.

Gastrosquisis

Esta anomalía es un defecto congénito de la pared abdominal relativamente infrecuente (Figura 12-19). La gastrosquisis se debe a un defecto lateral al plano medio de la pared abdominal anterior. El defecto lineal permite la salida de las vísceras abdominales sin afectar al cordón umbilical. Las vísceras salen hacia la cavidad amniótica y se bañan en el líquido amniótico. El término *gastrosquisis,* que significa literalmente un «estómago hendido o abierto», es engañoso, ya que es la pared anterior abdominal la que está hendida y no el estómago. El defecto se suele producir en el lado derecho lateral al ombligo y es más común en varones. Esta anomalía se debe al cierre incompleto de los pliegues laterales durante la cuarta semana (véase Capítulo 5).

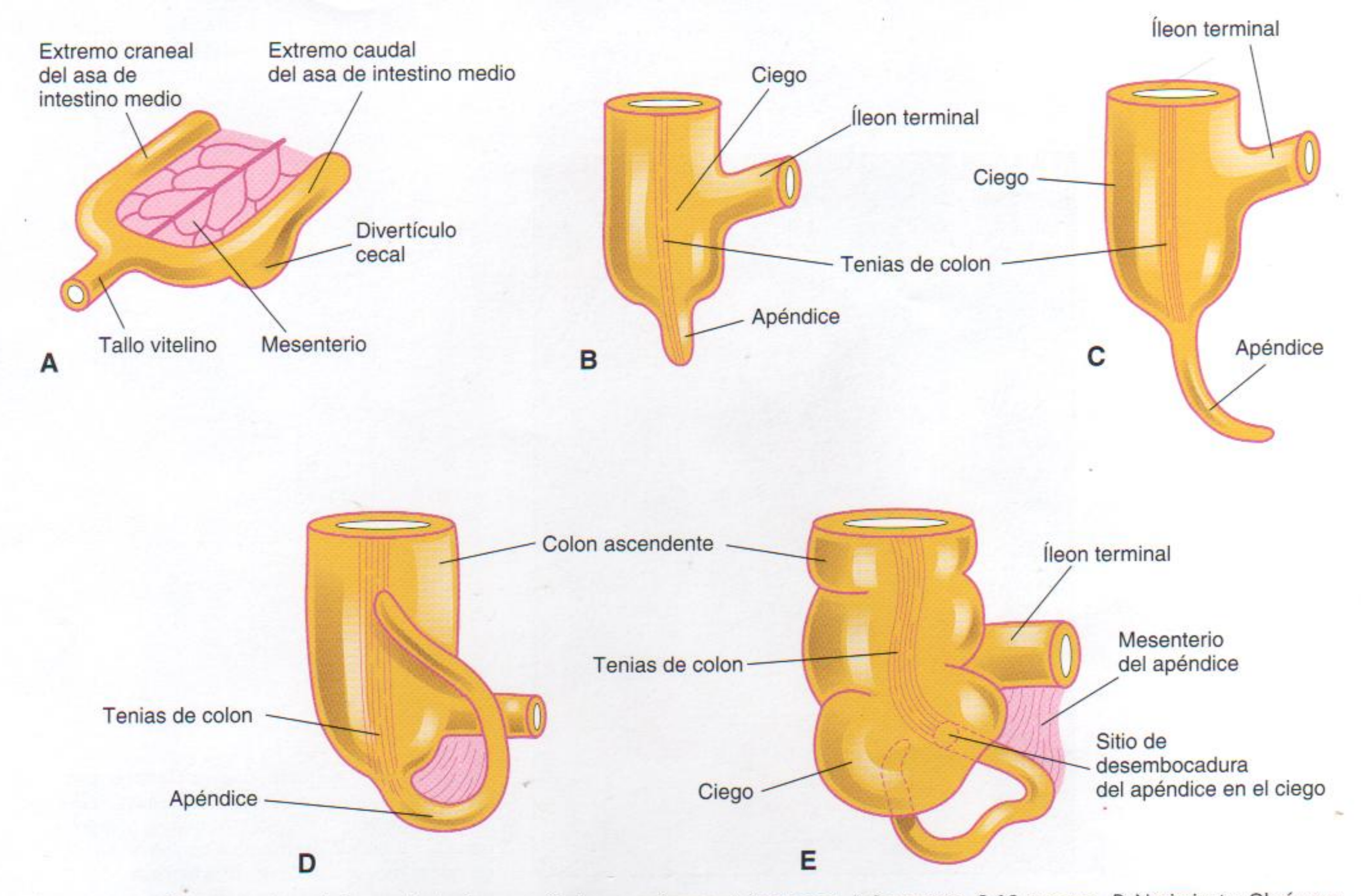


Figura 12-16. Etapas sucesivas de desarrollo de ciego y apéndice vermiforme. *A,* 6 semanas. *B,* 8 semanas. *C,* 12 semanas. *D,* Nacimiento. Obsérvese que el apéndice es relativamente largo y se continúa con el vértice del ciego. *E,* Adulto. Nótese que el apéndice es relativamente corto y se halla en el lado medial del ciego. En casi el 64% de las personas, el apéndice se encuentra detrás del ciego (retrocecal) o posterior al colon ascendente (retrocólico). Las tenias del colon son bandas engrosadas de músculo longitudinal en la pared del colon que termina en la base del apéndice.

Falta de rotación del intestino medio

Este trastorno relativamente común se denomina colon izquierdo y suele ser asintomático, aunque se puede producir enroscamiento de los intestinos *(vólvulo)* (Figura 12-20*A* y *B*). La falta de rotación se produce cuando el asa del intestino medio no gira al regresar al abdomen, lo que hace que su rama caudal regrese primero, el intestino delgado se sitúe en el lado derecho del abdomen y la totalidad del grueso en el izquierdo. Cuando se produce esta patología, la arteria mesentérica superior puede estar obstruida, lo que causa infarto y gangrena del intestino irrigado por ella.

Rotación mixta y vólvulo

En este trastorno, el ciego ocupa una posición inmediatamente por debajo del píloro del estómago y se fija a la pared abdominal posterior a través de bandas peritoneales que pasan por encima del duodeno (véase Figura 12-20*B*). Estas bandas y el vólvulo de los intestinos originan **obstrucción duodenal.** Este tipo de rotación defectuosa se produce por la rotación incompleta de los 90° del asa del intestino medio (véase Figura 12-13*D*); por tanto, la porción terminal del íleon regresa primero al abdomen.

Rotación inversa

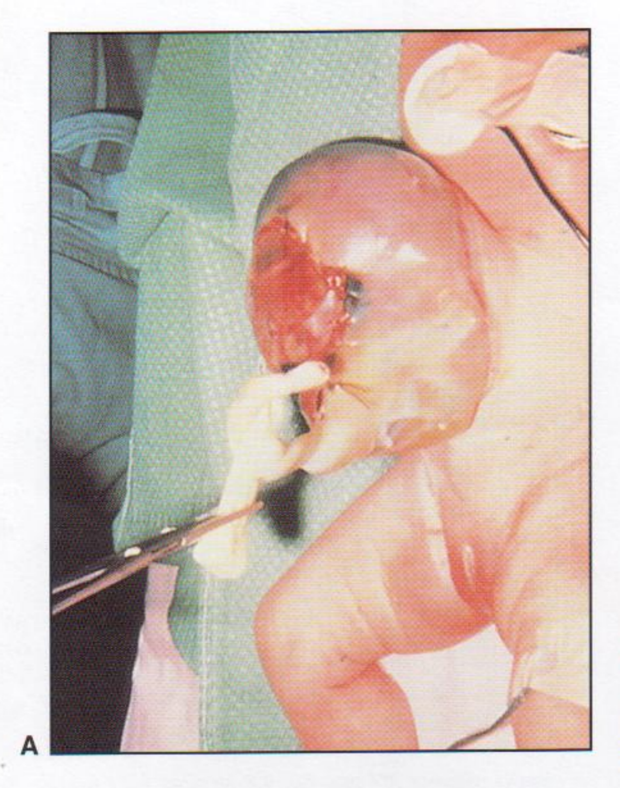
En casos muy poco frecuentes, el asa del intestino medio gira en el sentido de las agujas del reloj en lugar de hacerlo en sentido contrario (véase Figura 12-20*C*). Como consecuencia de ello, el duodeno se sitúa delante de la arteria mesentérica superior (AMS) y no detrás de ella y el colon transverso lo hace detrás de la AMS en lugar de delante. En estos lactantes, el colon transverso puede estar obstruido por la presión ejercida por la AMS. En los casos más raros, el intestino delgado se halla en el lado izquierdo del abdomen y el grueso se encuentra en el derecho, con el ciego en el centro. Esta situación poco habitual es consecuencia de la rotación incorrecta del intestino medio seguida de una falta de fijación de los intestinos.

Ciego y apéndice subhepáticos

Cuando el ciego se adhiere a la superficie inferior del hígado cuando éste regresa al abdomen, es arrastrado hacia arriba a medida que el hígado disminuye de tamaño; por consiguiente, el ciego se mantiene en su posición fetal (véase Figura 12-20*D*). El ciego subhepático y el apéndice son más comunes en varones y aparecen en alrededor del 6% de los fetos. El ciego subhepático no es frecuente en adultos; no obstante, cuando aparece puede crear un problema en el diagnóstico de apendicitis y durante la extirpación quirúrgica del apéndice *(apendicectomía).*

Ciego móvil

En alrededor del 10% de las personas, el ciego tiene una libertad de movimiento anómala. En los casos más raros, se puede herniar hacia el conducto inguinal derecho. El ciego móvil es consecuencia de la fijación incompleta del colon ascendente. Este trastorno tiene importancia clínica, debido



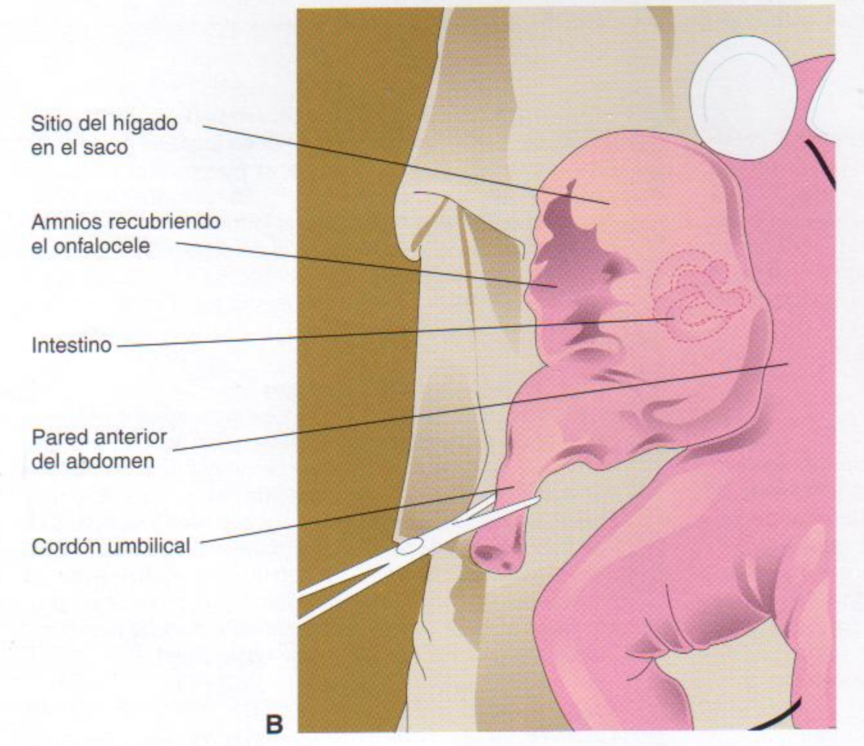


Figura 12 - 17. *A*, Fotografía de un lactante con onfalocele. (Cortesía del Dr. N. E. Wiseman, Pediatric Surgeon, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.) *B*, Dibujo del mismo niño con un onfalocele grande consecuencia de un defecto medial de músculos, fascia y piel del ombligo, y que comportó la herniación de estructuras intraabdominales (hígado e intestino) hacia el extremo proximal del cordón umbilical. Está recubierto por una membrana compuesta por peritoneo y amnios. En algunos casos, un onfalocele puede representar una persistencia de la etapa embrionaria normal de la herniación umbilical.



Figura 12 - 18. Ecografía del abdomen de un feto a las 28 semanas de gestación que muestra un onfalocele grande y gran parte del hígado saliendo del abdomen. La masa también contenía un saco pequeño recubierto por una membrana *(flechas pequeñas)*. El cordón umbilical estaba incluido totalmente en la anomalía. (Cortesía del Dr. C. R. Harman, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of Maryland, Baltimore, Maryland, EE.UU.)

a las posibles variaciones de posición del apéndice y a que se puede producir un vólvulo del ciego.

Hernia interna

En esta anomalía, el intestino delgado pasa hacia el mesenterio del asa del intestino medio durante el regreso de los intestinos hacia el abdomen (véase Figura 12-20*E*). Como consecuencia de ello, se forma un saco semejante a una hernia. Se trata de una patología muy poco frecuente que habitualmente no produce síntomas y se suele detectar durante la autopsia o la disección anatómica.

Vólvulo del intestino medio

Esta anomalía consiste en un fallo del retorno normal del intestino delgado a la cavidad abdominal, así como de la fijación normal de los mesenterios. Como consecuencia de ello, se produce un vólvulo intestinal (véase Figura 12-20F). Sólo dos partes del intestino se encuentran unidas a la pared abdominal posterior: el duodeno y el colon proximal. El intestino delgado cuelga de un pequeño tallo que contiene la arteria y la vena mesentéricas superiores. Estos vasos suelen estar enroscados en el tallo y se obstruyen en o cerca de la unión duodenoyeyunal. Con frecuencia, la circulación hacia el intestino enroscado está restringida; si los vasos están totalmente obstruidos, se produce la gangrena.

Estenosis y atresia intestinal

La oclusión parcial (estenosis) y completa (atresia) de la luz intestinal (véase Figura 12-6) representa alrededor de una tercera parte de los casos de obstrucción intestinal. La lesión obstructiva ocurre con mayor frecuencia en el duodeno (25%) e íleon (50%). La longitud del área afectada es variable. Estas anomalías son consecuencia de la falta de formación de un número apropiado de vacuolas durante la recanalización del intestino. En algunos casos se origina un diafragma transversal, lo que produce **atresia diafragmática** (véase Figura 12-6F_2). Otra causa posible de estenosis y atresias es la interrupción del flujo sanguíneo a un asa del intestino fetal como consecuencia de un **accidente vascular fetal;** por ejemplo, un asa intestinal excesivamente móvil se puede enroscar, interrumpiendo su irrigación sanguínea y comportando necrosis de la sección intestinal afectada. Este segmento necrótico se transforma posteriormente en un cordón fibroso que conecta los extremos proximal y distal del intestino normal. Probablemente, casi todas las atresias son debidas a un infarto del intestino fetal como consecuencia de la alteración de su irrigación por un vólvulo. Esta alteración ocurre con mayor frecuencia a lo largo de la décima semana, a medida que los intestinos regresan al abdomen. La fijación incorrecta del intestino lo predispone a vólvulo, estrangulación y alteración del riego sanguíneo.

Divertículo ileal y otros remanentes del saco vitelino

Esta evaginación representa una de las anomalías más comunes del aparato digestivo (Figura 12-21). El divertículo ileal congénito (divertículo de Meckel) ocurre en un 2% a un 4% de las personas y su prevalencia es entre tres y cinco veces mayor en varones. *Este tipo de divertículo tiene importancia clínica, ya que en ocasiones se inflama* y da lugar a síntomas semejantes a los de la apendicitis. La pared del divertículo contiene todas las capas del íleon y puede incluir pequeños fragmentos de tejido gástrico y pancreático. La mucosa gástrica suele secretar ácido, produciendo ulceración y hemorragia (Figura 12-22*A*). Este divertículo es el remanente de la parte proximal del saco vitelino. Su aspecto típico es de evaginación en forma de dedo de 3 a 6 cm de longitud que *surge del borde antimesentérico del íleon* (véase Figura 12-21), entre 40 y 50 cm de la unión ileocecal. El divertículo ileal puede estar conectado al ombligo por un cordón fibroso o una **fístula onfaloentérica** (véanse Figuras 12-22*B* y *C*, y 12-23*B*); otros posibles restos del saco vitelino se muestran en la Figura 12-22*D* a *F*.

Duplicación de intestino

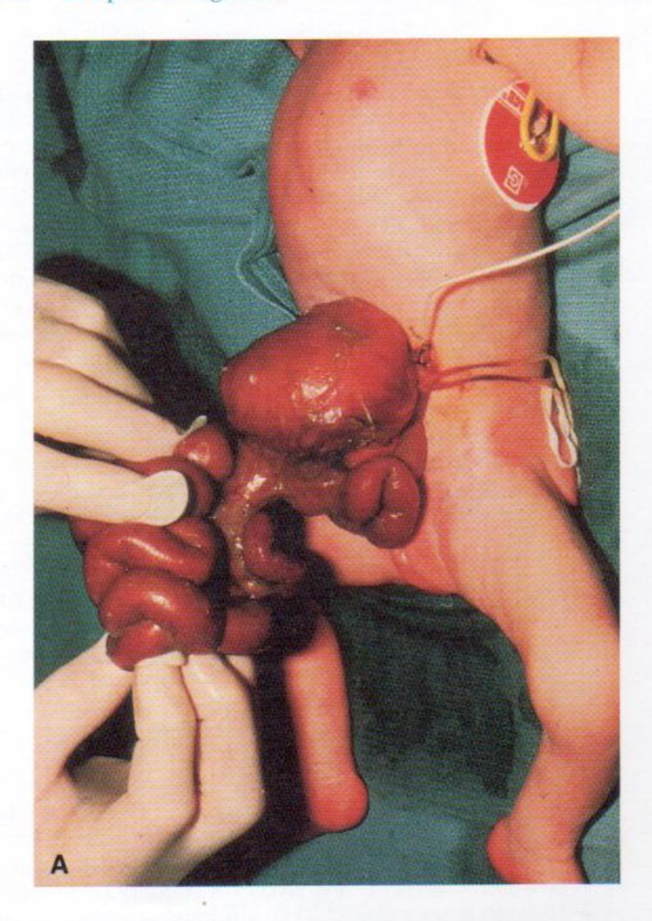
La mayor parte de las duplicaciones del intestino son duplicaciones quísticas o tubulares. Las *duplicaciones quísticas* son más comunes (Figura 12-24*A* y *B*). Las tubulares se comunican habitualmente con la luz intestinal (véase Figura 12-24*C*). Casi todas las duplicaciones son debidas a la falta de recanalización normal; como consecuencia, se forman dos luces (véase Figura 12-24*H* e *I*). El segmento duplicado del intestino se halla en su lado mesentérico.

Intestino posterior

Los derivados del intestino posterior son:

- el tercio a la mitad izquierdas del colon transverso; el colon descendente y colon sigmoide; el recto y la parte superior del canal anal
- el epitelio de la vejiga urinaria y casi toda la uretra (véase Capítulo 13).

La **arteria mesentérica inferior,** la arteria correspondiente al intestino posterior, irriga todos sus derivados. La unión entre el segmento de colon transverso derivado del intestino medio y el que procede del intestino posterior se indica por el cambio de irrigación sanguínea de una rama de la arteria mesentérica superior (arteria del intestino medio) a otra correspondiente a la arteria mesentérica inferior (arteria del intestino posterior). El colon descendente adopta una posición retroperitoneal a medida que su mesenterio se fusiona con el peritoneo de la pared abdominal posterior





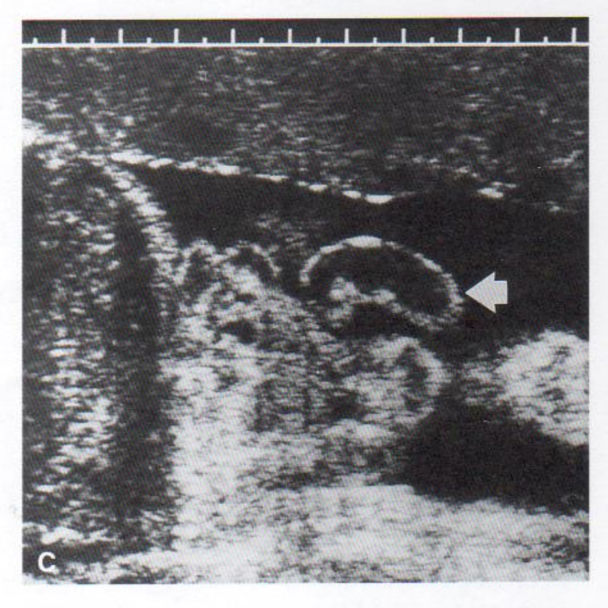


Figura 12 - 19. *A,* Imagen de un recién nacido con un defecto de la pared anterior del abdomen: gastrosquisis. El defecto tenía de 2 a 4 cm e incluía todas las capas de la pared del abdomen. Estaba localizado a la derecha del ombligo. *B,* Fotografía del lactante después de recolocar las vísceras en el abdomen y cerrar el defecto mediante intervención quirúrgica. *C,* Ecografía del feto (20 semanas de gestación) con gastrosquisis. Es posible observar asas de intestino delgado flotando libremente en el líquido amniótico *(flecha),* delante del abdomen fetal *(izquierda). A* y *B,* Cortesía del Dr. A. E. Chudley, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá. *C,* Cortesía del Dr. C. R. Harman, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Services, University of Maryland, Baltimore, Maryland, EE.UU.)

izquierda y posteriormente desaparece (véase Figura 12-15*B* y *E*). El mesenterio del colon sigmoide se mantiene, pero es más corto que en el embrión.

Cloaca

Esta porción terminal del intestino posterior es una cámara revestida de endodermo que está en contacto con el ectodermo superficial en la **membrana cloacal** (Figura 12-25*A* y *B*). Esta membrana está compuesta por endodermo de la cloaca y ectodermo del **proctodeo** o fosa anal (véase Figura 12-25*D*). La cloaca, porción terminal expandida del intestino posterior, recibe la **alantoides** ventralmente (Figura 12-25*A*), un divertículo en forma de dedo.

División de la cloaca

La cloaca se divide en una porción dorsal y otra ventral por una cuña de mesénquima, el **tabique urorrectal,** que se desarrolla en ángulo entre el alantoides y el intestino pos-

Figura 12-20. Dibujos de diversas anomalías derivadas de la rotación del intestino medio. *A,* Falta de rotación. *B,* Rotación y enroscamiento (vólvulo) mixtos. *C,* Rotación inversa. *D,* Ciego y apéndice subhepáticos. *E,* Hernia interna. *F,* Vólvulo de intestino medio.



Figura 12-21. Imagen de un divertículo ileal típico que suele denominarse divertículo de Meckel en la práctica clínica. Es una muestra de cadáver. Sólo un porcentaje pequeño de estos divertículos produce síntomas. Los divertículos ileales son una de las anomalías más comunes del tubo digestivo. (Tomado de Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embryology,* 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2000.)

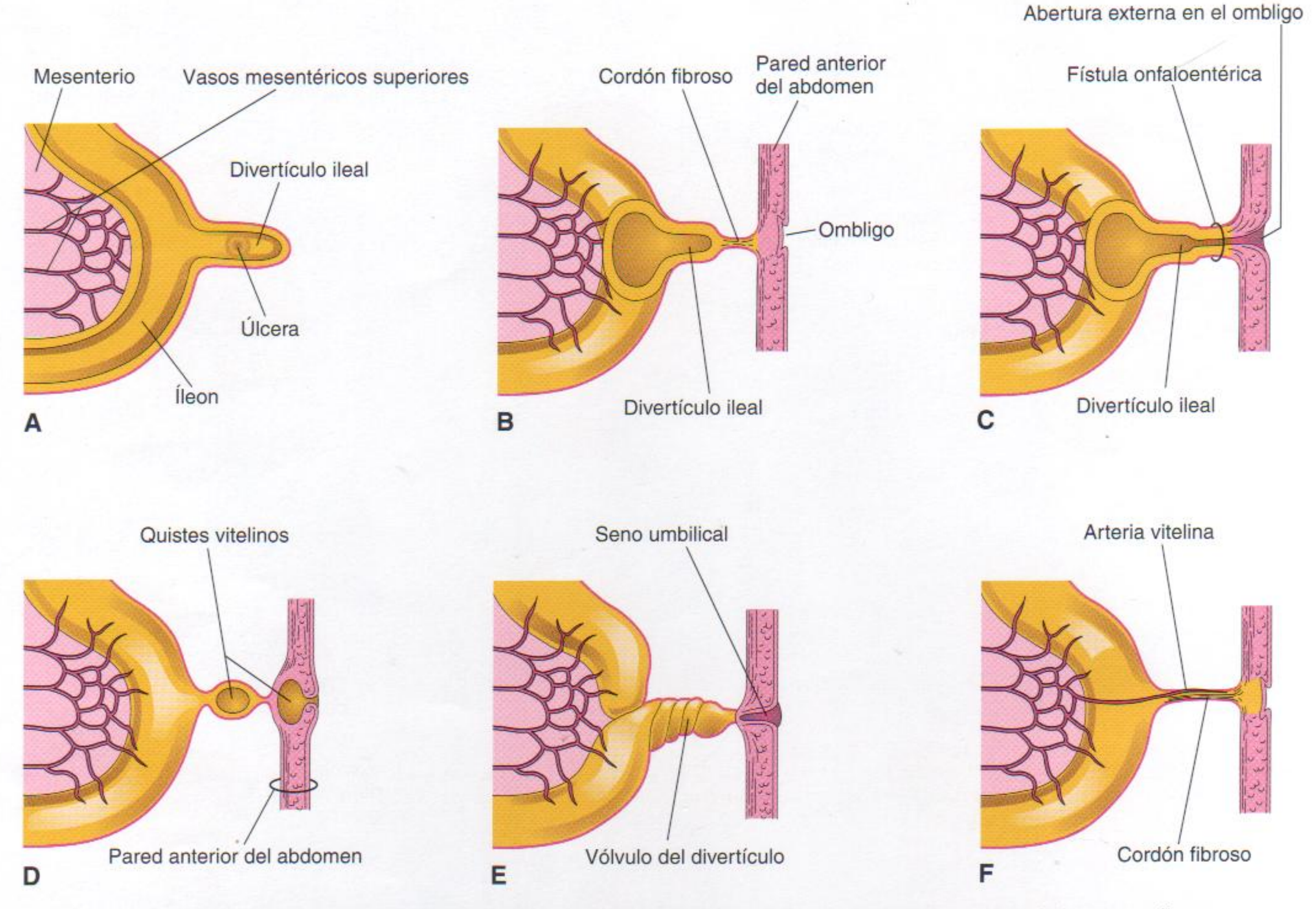


Figura 12 - 22. Dibujos de un divertículo ileal (de Meckel) y otros remanentes de saco vitelino. *A,* Corte de íleon y divertículo con una úlcera. *B,* Divertículo que se conecta con el ombligo por un cordón fibroso. *C,* Fístula onfaloentérica por persistencia de la totalidad de la porción intraabdominal del tallo vitelino (conducto vitelino). *D,* Quistes vitelinos del ombligo y remanente fibroso del tallo vitelino. *E,* Seno umbilical por persistencia de tallo vitelino cerca del ombligo. *F,* Persistencia del tallo vitelino como un cordón fibroso que une íleon y ombligo. Una arteria vitelina persistente se extiende a lo largo del cordón fibroso hasta el ombligo.

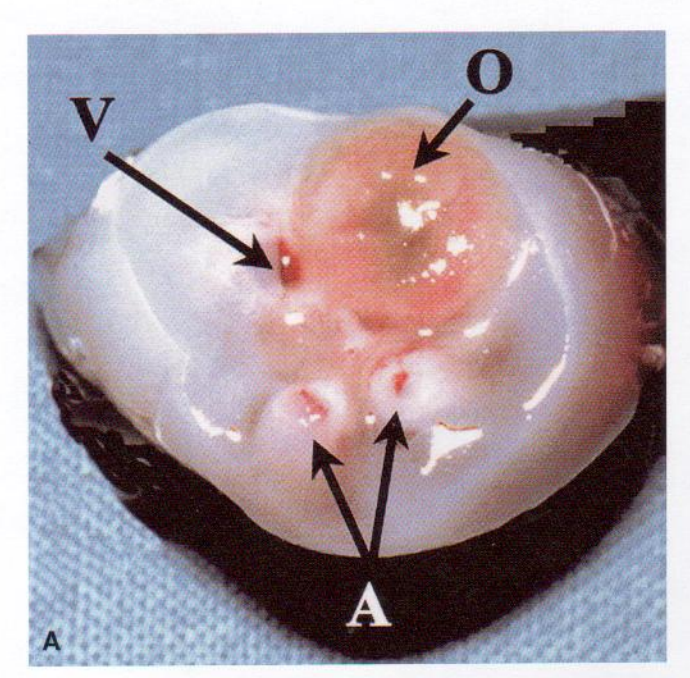
terior. Conforme crece hacia la membrana cloacal, el tabique desarrolla extensiones a modo de tenedor que producen invaginaciones de las paredes laterales de la cloaca (véase Figura 12-25B_1). Estos pliegues crecen uno hacia otro y forman una división que separa la cloaca en dos partes (véase Figura 12-25D_1 y F_1):

- el *recto* y parte craneal del *conducto anal* en la zona dorsal
- el *seno urogenital* en la zona ventral

Hacia la séptima semana, el septo urorrectal se ha fusionado con la membrana cloacal, dividiéndola en una **membrana anal** dorsal y una **membrana urogenital** ventral de mayor tamaño (véase Figura 12-25*E* y *F*). El área de fusión del tabique urorrectal y la membrana cloacal está representada en el adulto por el **cuerpo perineal,** el centro tendinoso del perineo. Este nódulo fibromuscular es la *referencia del perineo* donde convergen y se unen diversos músculos. El tabique urorrectal también divide el **esfínter cloacal** en partes anterior y posterior. La parte posterior se convierte en el *esfínter anal externo*, mientras que la anterior forma los músculos perineal transverso superficial, bulboesponjoso e isquiocavernoso. Este hecho explica por qué un único nervio, el **nervio pudendo,** inerva todos estos músculos. Las proliferaciones mesenquimatosas producen elevaciones del ectodermo superficial alrededor de la **membrana anal.** Como consecuencia de ello, esta membrana se encuentra en poco tiempo en el fondo de una depresión ectodérmica: el **proctodeo** o fosa anal (véase Figura 12-25*E* y *F*). La membrana anal se suele romper a finales de la octava semana, poniendo en contacto la parte distal del aparato digestivo (conducto anal) y la cavidad amniótica.

El canal anal

Los dos tercios superiores (unos 25 mm) del canal anal adulto derivan del **intestino posterior;** el tercio inferior (alrededor de 13 mm) procede del **proctodeo** (Figura 12-26). La unión del epitelio formado a partir del ectodermo del proctodeo y el endodermo del intestino posterior está esbozada de forma general por la **línea pectínea,** situada en el límite inferior de las válvulas anales. Esta línea indica de forma aproximada la localización previa de la membrana anal. Unos 2 cm por encima del ano se encuentra la **línea anocutánea** («línea blanca»), el sitio aproximado en el que el epitelio anal cambia de células cilíndricas a células escamosas estratificadas. En el ano, el epitelio está queratinizado y es continuo con la piel circundante. Las demás capas



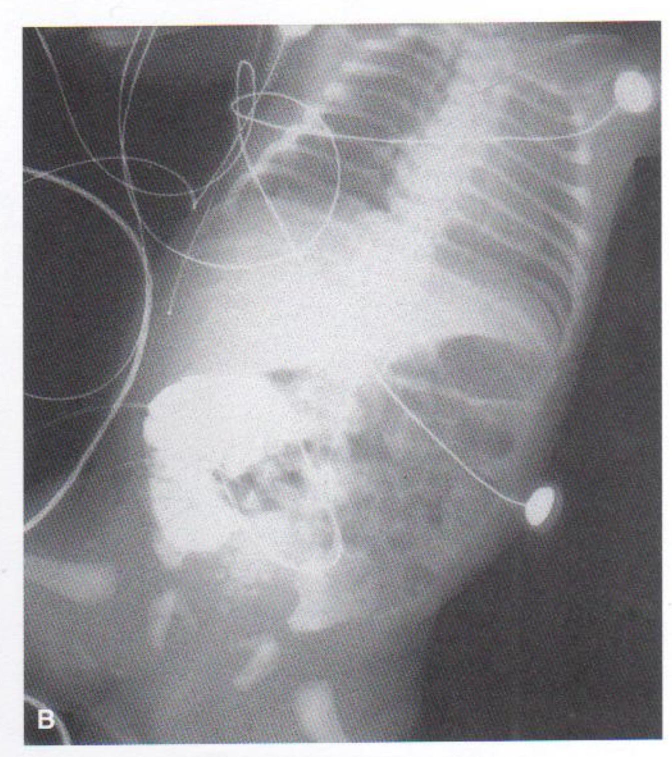


Figura 12-23. Recién nacido varón con un tallo vitelino persistente (abierto) o conducto onfalomesentérico. *A,* Cordón umbilical seccionado que muestra dos arterias umbilicales (A), vena umbilical (V) y luz grande (O). *B,* Una radiografía abdominal identifica material de contraste inyectado a través de la luz mayor (el conducto onfalomesentérico) hacia el íleon. (Tomado de Hinson RM, Biswas A, Mizelelle KM, Tunnessen Jr WW: Picture of the month (Persistent omphalomesenteric duct). *Arch Pediatr Adolesc Med* 151:1161, 1997.) Copyrighted (1997), American Medical Association.

de la pared del conducto anal derivan de mesénquima esplácnico. De forma semejante al esfínter pilórico y la válvula ileocecal (esfínter), la formación del esfínter anal parece estar controlada por genes *Hox D*.

Debido a su origen a partir del intestino posterior, los dos tercios superiores del conducto anal son irrigados fundamentalmente por la *arteria rectal superior,* la continuación de la arteria mesentérica inferior (arteria del intestino posterior). El drenaje venoso de esta porción superior se realiza principalmente a través de la *vena rectal superior*, tributaria de la vena mesentérica inferior. El drenaje linfático de la parte superior finaliza en los *ganglios linfáticos mesentéricos inferiores*. Sus nervios provienen del sistema nervioso autónomo. Al formarse a partir del proctodeo, la irrigación del tercio inferior del conducto anal se lleva a cabo básicamente a través de las *arterias rectales inferiores*, ramas de la arteria pudenda inferior. El drenaje venoso se realiza por la *vena rectal inferior,* tributaria de la vena pudenda interna que drena hacia la vena ilíaca interna. El drenaje linfático de la porción inferior de este conducto se dirige a los *ganglios linfáticos inguinales superficiales*. La inervación procede del *nervio rectal inferior;* por tanto, es sensible al dolor, temperatura, tacto y presión.

Las diferencias de irrigación, inervación y drenaje venoso y linfático del conducto anal tienen importancia clínica; por ejemplo, cuando se consideran las metástasis (diseminación) de células neoplásicas. Las características de los carcinomas de ambas partes también difieren. Los tumores de la porción superior son indoloros y se originan en el epitelio cilíndrico, mientras que los originados en la inferior son dolorosos y se derivan del epitelio escamoso estratificado.

Anomalías del intestino posterior

La mayoría de las anomalías del intestino posterior se localizan en la región anorrectal y se debe al desarrollo anómalo del tabique urorrectal. Desde el punto de vista clínico, se dividen en anomalías altas y bajas, en función de si el recto termina por encima o por debajo de la *cincha puborrectal* formada por el músculo puborrectal, una parte del músculo elevador del ano.

Megacolon congénito

La **enfermedad de Hirschsprung** es un trastorno multigénico hereditario con penetrancia incompleta y expresividad variable. Entre los genes identificados hasta ahora, el *proto-oncogén RET* representa el principal gen de susceptibilidad y es responsable de la mayor parte de los casos.

En los lactantes aquejados de megacolon congénito o enfermedad de Hirschsprung (Figura 12-27), una porción del colon está dilatada debido a la *ausencia de células ganglionares autónomas* en el plexo mientérico distal al segmento dilatado del colon. El colon, cuyo tamaño ha aumentado, **megacolon** (Gr. *megas,* grande), posee el número normal de células ganglionares. La dilatación es consecuencia de la falta de peristaltismo del segmento agangliónico, que evita el movimiento del contenido intestinal. En la mayoría de los casos, tan sólo están afectados el recto y el colon sigmoide; en algunas ocasiones, también están ausentes ganglios de partes más proximales del colon. El megacolon congénito constituye la causa más común de obstrucción neonatal del colon y representa el 33% de todas ellas; los varones resultan afectados con mayor frecuencia que las mujeres (4:1). El megacolon congénito se debe a la falta de migración de células de la cresta neural hacia la

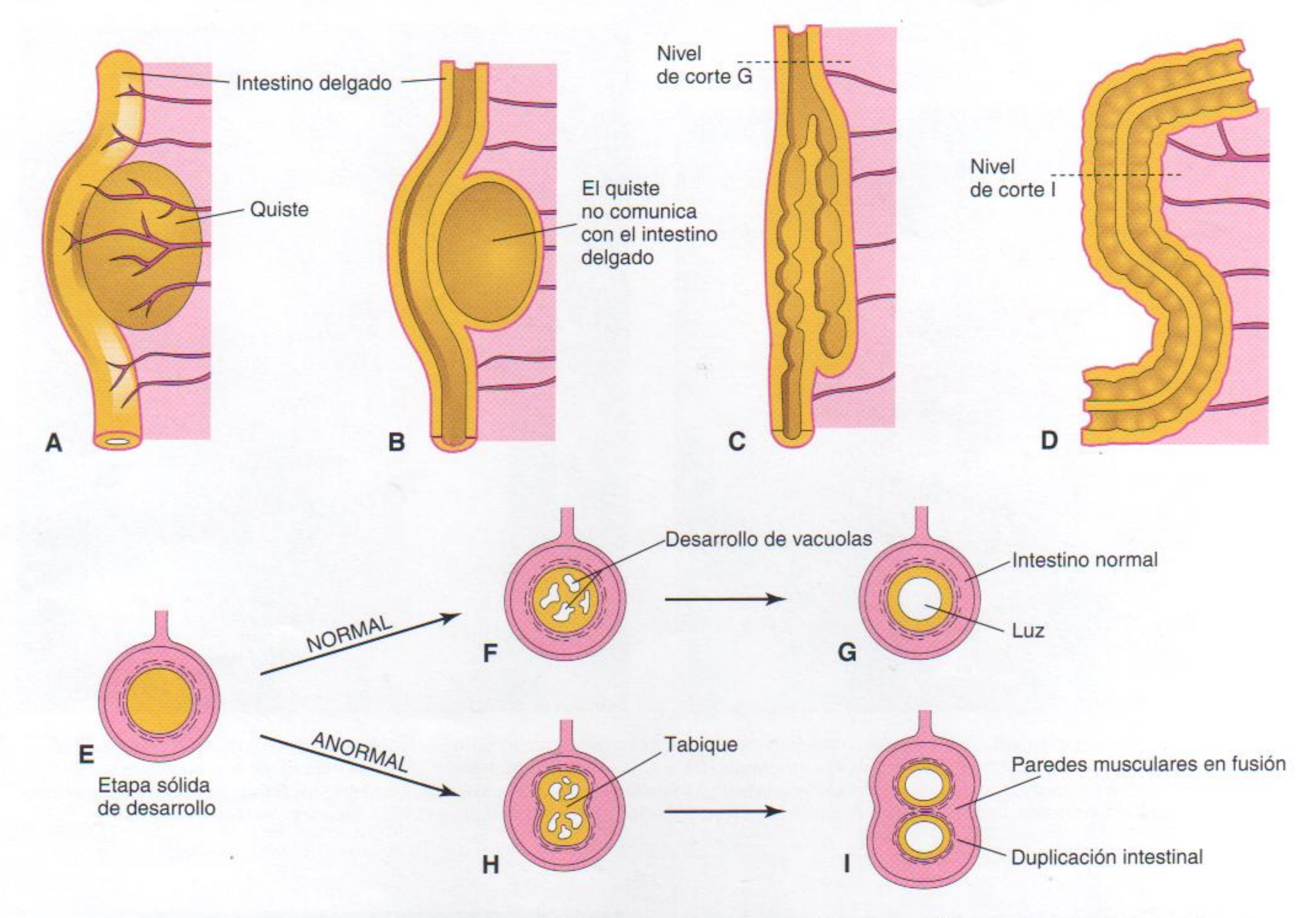


Figura 12 - 24. *A,* Duplicación quística de intestino delgado. Obsérvese que se encuentra en el lado mesentérico y recibe ramas de las arterias que irrigan el intestino. *B,* Corte longitudinal de la duplicación que se muestra en *A;* su musculatura se continúa con la pared intestinal. *C,* Duplicación tubular corta de intestino delgado. *D,* Duplicación larga de intestino delgado que muestra una división formada por paredes musculares fusionadas. *E,* Corte transversal de intestino durante la etapa sólida. F, Formación normal de vacuolas. *G,* Coalescencia de vacuolas y reaparición de la luz. *H,* Se han formado dos grupos de vacuolas. *I,* La coalescencia de vacuolas que se muestran en *H* origina la duplicación intestinal.

pared del colon durante las semanas quinta a séptima. Ello comporta un defecto de desarrollo de las células ganglionares parasimpáticas en los *plexos de Auerbach y Meissner.* El origen de la falta de migración completa de dichas células se desconoce.

Ano imperforado y anomalías anorrectales

El ano imperforado ocurre en uno de cada 5.000 recién nacidos y es más frecuente en varones (Figuras 12-28 y 12-29). *Casi todas las anomalías anorrectales son debidas al desarrollo anómalo del tabique urorrectal,* que produce una separación incompleta de la cloaca en porciones urogenital y anorrectal (véase Figura 12-29*A*). Normalmente hay una comunicación temporal entre el recto y el canal anal dorsalmente de la vejiga y ventralmente de la uretra (véase Figura 12-25*C*), pero se cierra cuando el tabique urorrectal se fusiona con la membrana cloacal (véase Figura 12-25*E*). Las lesiones se clasifican como «altas» o «bajas» en función de si el recto termina por encima o por debajo del músculo puborrectal. Las siguientes constituyen anomalías bajas de la región anorrectal.

Agenesia anal, con o sin fístula

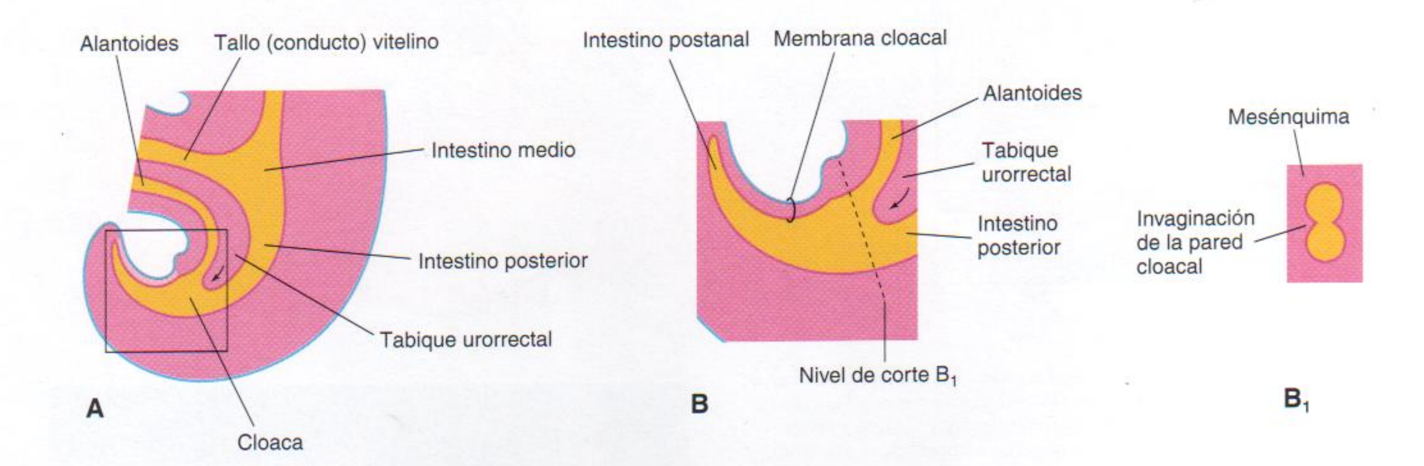
El canal anal puede terminar en un saco ciego o presentar un **ano ectópico** o una **fístula anoperineal** que se abre al periné (véase Figura 12-29*D* y *E*). Sin embargo, también es posible que el conducto anómalo se abra hacia la vagina en mujeres o la uretra en varones (véanse Figuras 12-29*F* y *G*). Más del 90% de las anomalías anorrectales bajas se acompañan de una fístula externa. La *agenesia anal con una fístula* es debida a la separación incompleta de la cloaca por el tabique urorrectal.

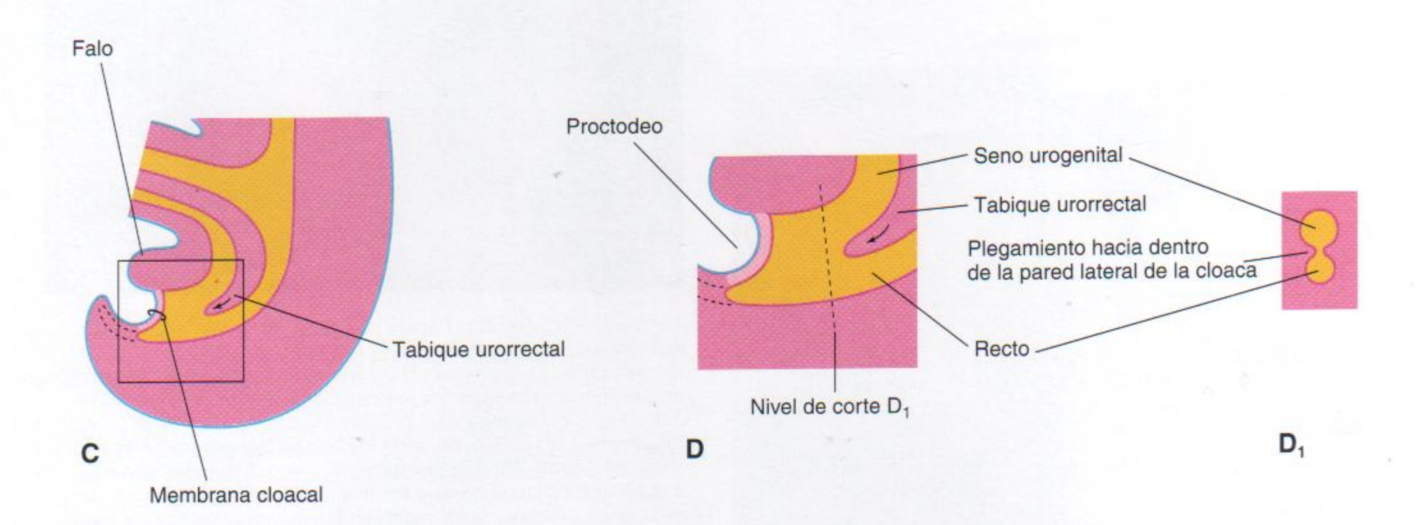
Estenosis anal

El ano se halla en la posición normal, pero tanto él como el canal anal son estrechos (véase Figura 12-29*B*). Con probabilidad, esta anomalía es causada por una ligera desviación dorsal del tabique urorrectal conforme crece caudalmente para fusionarse con la membrana cloacal. Como consecuencia de ello, el conducto anal y la membrana anal poseen un tamaño reducido. Algunas veces únicamente se puede insertar una sonda pequeña en el conducto anal.

Atresia membranosa del ano

El ano se encuentra en posición normal, pero una delgada capa de tejido separa el canal anal del exterior (véanse Figuras 12-28 y 12-29*C*). La membrana anal es lo suficientemente delgada para abombarse con el esfuerzo y tiene un aspecto azulado debido a la presencia de meconio por encima de ella. Esta anomalía procede de la falta de perforación de la membrana anal a finales de la octava semana.





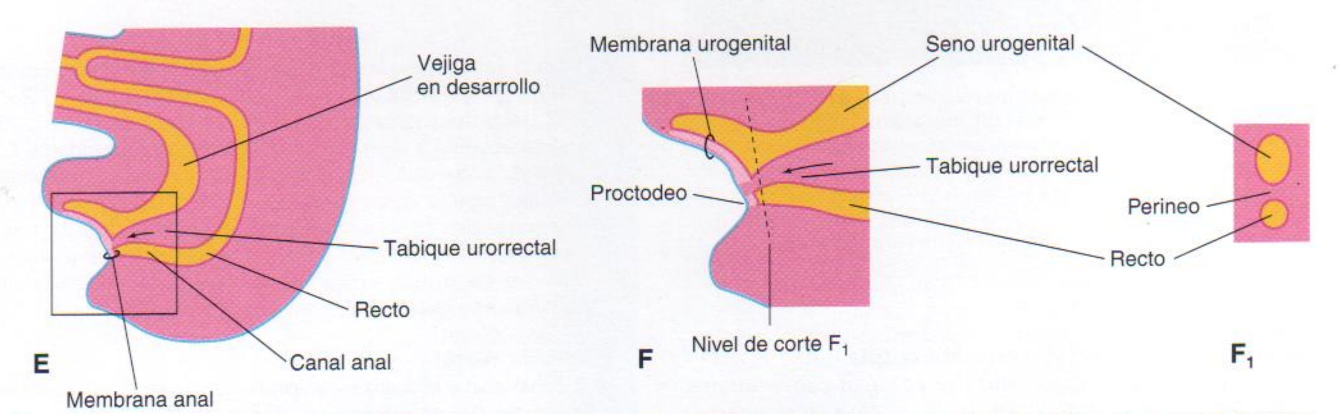


Figura 12 - 25. Etapas sucesivas de la división de la cloaca en recto y seno urogenital por el tabique urorrectal. *A, C* y *E,* Vistas desde el lado izquierdo, a las cuatro, seis y siete semanas, respectivamente. *B, D* y *F,* Aumento de tamaño de la región cloacal. B_1, D_1 y F_1, Cortes transversales de la cloaca en los niveles que se muestran en *B, D* y *F,* respectivamente. Obsérvese que la cola intestinal (que se muestra en *B*) degenera y desaparece a medida que se forma el recto a partir de la parte dorsal de la cloaca (véanse *C* y *D*).

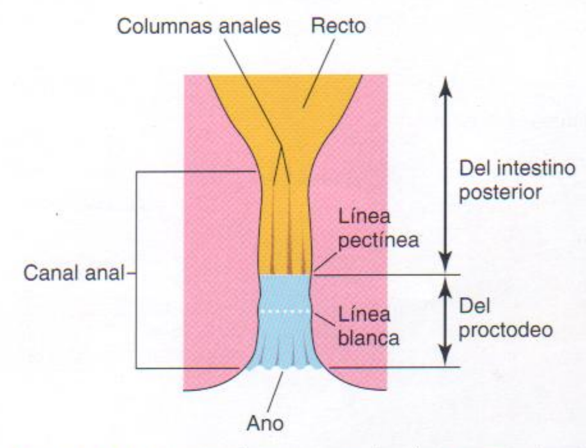


Figura 12-26. Esquema de recto y canal anal que muestra los orígenes de su desarrollo. Obsérvese que los dos tercios superiores del conducto anal provienen del intestino posterior, mientras que el tercio inferior deriva del proctodeo. Debido a sus orígenes embriológicos diferentes, las porciones superior e inferior del canal anal reciben su irrigación e inervación de distintas arterias y nervios y poseen drenajes venoso y linfático diferentes.

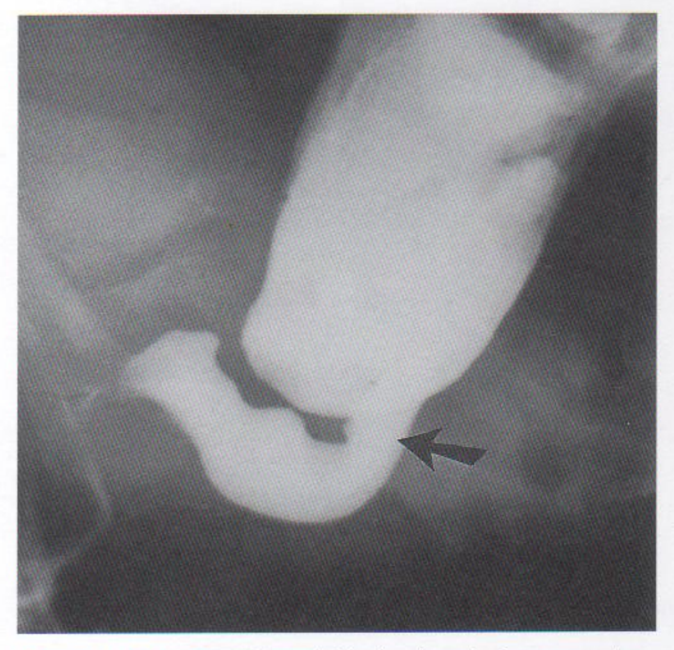


Figura 12-27. Radiografía lateral del colon después de un enema de bario en un niño de un mes de edad con megacolon congénito o enfermedad de Hirschsprung. El segmento distal agangliónico (recto y colon sigmoide distal) es estrecho, con un intestino ganglionar normal distendido por material fecal por encima de él. Obsérvese la zona de transición *(flecha).* (Cortesía del Dr. Martin H. Reed, Department of Radiology, University of Manitoba and Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)



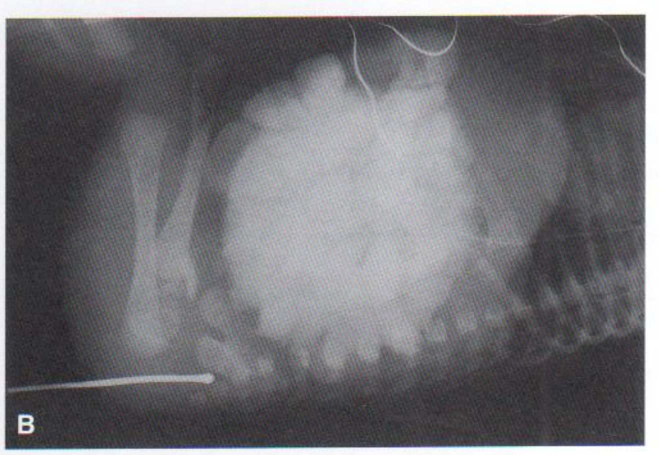


Figura 12-28. Ano imperforado. *A,* Recién nacida con atresia rectal membranosa (ano imperforado). En muchos casos de atresia anal, una delgada capa de tejido separa el canal anal del exterior. Algunas formas de ano imperforado aparecen aproximadamente una vez cada 5.000 nacimientos; son más comunes en varones. (Cortesía del Dr. A. E. Chudley, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.) *B,* Radiografía de un lactante con ano imperforado. El extremo dilatado de la sonda radiopaca se encuentra en el fondo de la membrana anal de final ciego. El intestino delgado está distendido por heces y material de contraste. (Cortesía del Dr. Prem S. Sahni, Department of Radiology, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

Agenesia anorrectal, con o sin fístula

Esta anomalía y las siguientes se agrupan como anomalías altas de la región anorrectal. En el caso de la agenesia anorrectal, el recto termina por encima del músculo puborrectal. Se trata del tipo más común de anomalía anorrectal, que representa unas dos terceras partes de las malformaciones de esta región. Aunque el final del recto es ciego, por lo general hay una fístula hacia la vejiga *(fístula rectovesical)* o uretra *(fístula rectouretral)* en varones, o bien hacia la vagina *(fístula rectovaginal)* o vestíbulo de la vagina *(fístula rectovestibular)* en mujeres (véase Figura 12-29*F* y *G*). La presencia de meconio o flato (gas) en la orina es una característica diagnóstica de la fístula rectourinaria. La *agenesia anorrectal con fístula* es consecuencia de la separación incompleta de la cloaca por el septo urorrectal. En los recién nacidos de sexo masculino aquejados de este trastorno es posible observar *meconio* (heces) en la orina, mientras que las fístulas en niñas comportan la presencia de meconio en el vestíbulo de la vagina.

Atresia rectal

El canal anal y el recto están presentes, pero se encuentran separados (véase Figura 12-29*H* e *I*). En algunas ocasiones, los dos segmentos del intestino están conectados por un cordón fibroso, remanente de la porción atrésica del recto. La causa de la atresia rectal podría ser la recanalización anómala del colon o, con mayor probabilidad, la irrigación sanguínea defectuosa, como se analizó al comentar la atresia del intestino delgado.

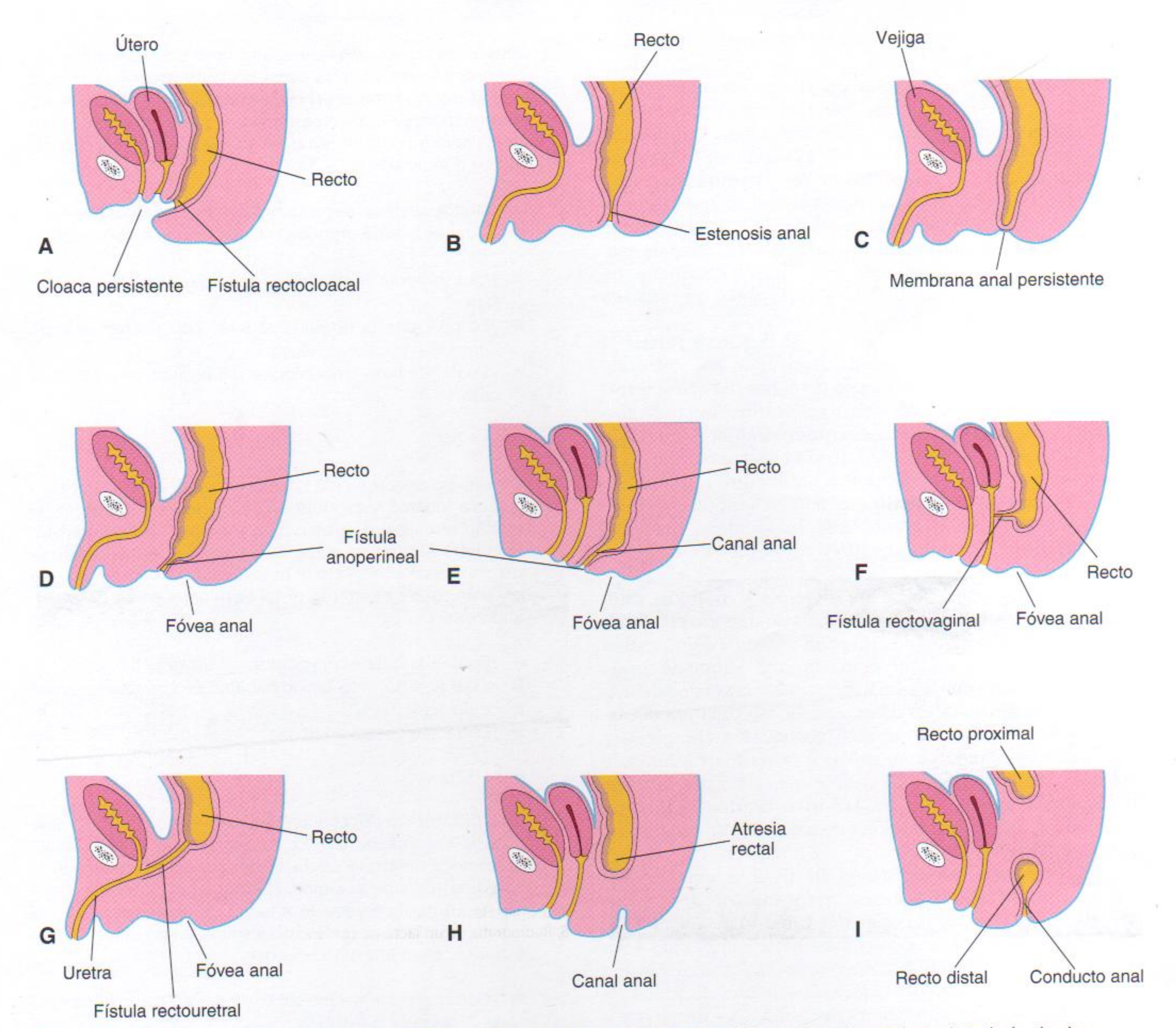


Figura 12-29. Diversos tipos de anomalías anorrectales. *A,* Cloaca persistente. Obsérvese la salida común de los conductos intestinal, urinario y reproductor. *B,* Estenosis anal. *C,* Atresia anal membranosa (ano imperforado). *D* y *E,* Agenesia anal con fístula perineal. *F,* Agenesia anorrectal con fístula rectovaginal. *G,* Agenesia anorrectal con fístula rectouretral. *H* e *I,* Atresia rectal.

Resumen del aparato digestivo

El **intestino primitivo** se forma durante la cuarta semana a partir de la porción de saco vitelino que se incorpora en el embrión. El endodermo del intestino primitivo da lugar al revestimiento epitelial de la mayor parte del aparato digestivo y conductos biliares, junto con el parénquima de sus glándulas, incluyendo hígado y páncreas. El epitelio de los extremos craneal y caudal de este aparato derivan del ectodermo del estomodeo y proctodeo, respectivamente. Los componentes musculares y de tejido conjuntivo del aparato digestivo proceden de mesénquima esplácnico que rodea al intestino primitivo.

El **intestino anterior** da lugar a la faringe, aparato respiratorio inferior, esófago, estómago, duodeno (proximal a la desembocadura del conducto colédoco), hígado, páncreas y aparato biliar. Puesto que la tráquea y el esófago tienen un origen común a partir del intestino anterior (véase Capítulo 11), la división incompleta por el tabique traqueoesofágico comporta la aparición de estenosis o atresias, con o sin fístulas entre ellas.

El **divertículo hepático,** primordio de hígado, vesícula biliar y sistema de conductos biliares, es una evaginación del revestimiento epitelial endodérmico del intestino anterior. Los cordones hepáticos epiteliales y los primordios del **sistema biliar,** que se desarrollan a partir de este divertículo, crecen hacia el septum transversum. Estas células primordiales se diferencian en el **hígado** y el revestimiento de los conductos del sistema biliar entre las capas del *mesenterio ventral* derivadas del septum transversum.

La **atresia duodenal congénita** es consecuencia de un error en el proceso de vacuolización y recanalización tras la etapa sólida normal del duodeno. Habitualmente, las células epiteliales degeneran y reaparece la luz del duodeno. La

obstrucción de esta estructura también puede ser debida a un *páncreas anular*.

El **páncreas** se desarrolla a partir de *yemas pancreáticas* dorsales y ventrales procedentes del recubrimiento endodérmico del intestino anterior. Cuando el duodeno gira hacia la derecha, la yema pancreática ventral se mueve en sentido dorsal y fusiona con la yema pancreática dorsal. La **yema pancreática ventral** forma la mayoría de la cabeza del páncreas, incluyendo el proceso uncinado. La **yema pancreática dorsal** origina el resto de este órgano. En algunos fetos, los sistemas de conductos de ambas yemas no logran fusionarse y aparece un *conducto pancreático accesorio*.

El **intestino medio** da lugar al duodeno (distal al conducto biliar), yeyuno, íleon, ciego, apéndice, colon ascendente y la mitad a dos tercios derechos del colon transverso. El intestino medio forma un asa intestinal en forma de U que se hernia hacia el cordón umbilical a lo largo de la sexta semana, ya que no queda espacio para él en el abdomen. Mientras se encuentra en el cordón umbilical, el **asa del intestino medio** gira 90° en sentido contrario a las agujas del reloj. Durante la décima semana, los intestinos regresan al abdomen y giran otros 180° en este proceso.

Los **onfaloceles, falta de rotación y fijación anómala del intestino** son consecuencia de un fallo en el proceso de regreso o bien de la rotación anómala del intestino en el abdomen. Puesto que el intestino se ocluye de forma normal a lo largo de las semanas quinta y sexta debido a la rápida actividad mitótica de su epitelio, se originan *estenosis* (obstrucción parcial), *atresia* (obstrucción completa) y *duplicaciones* cuando no se produce la recanalización o lo hace de modo erróneo. Es posible que persistan diversos remanentes del tallo vitelino. Los **divertículos ileales** son frecuentes, aunque tan sólo algunos de ellos se inflaman y producen dolor.

El **intestino posterior** da lugar al tercio a mitad izquierdos del colon transverso, colon descendente y sigmoide, recto y parte superior del canal anal. La porción inferior de este canal se desarrolla a partir del *proctodeo*. La parte caudal del intestino posterior, la *cloaca*, se divide en seno urogenital y recto por el *tabique urorrectal*. El seno urogenital da lugar fundamentalmente a la vejiga urinaria y a la uretra (véase Capítulo 13). Al principio, el recto y la porción superior del conducto anal se encuentran separados del exterior por la *membrana anal*, pero esta membrana se suele degradar hacia el final de la octava semana.

La mayoría de las **anomalías anorrectales** son debidas a la división anómala de la cloaca por el tabique urorrectal en el recto y conducto anal posteriormente, y la vejiga urinaria y la uretra anteriormente. La interrupción del crecimiento o desviación de dicho tabique en dirección dorsal origina casi todas las anomalías anorrectales, como la atresia rectal y fístulas entre el recto y la uretra, vejiga urinaria o vagina.

Problemas con orientación clínica

Caso 12-1

Una niña nació prematuramente a las 32 semanas de gestación de una mujer de 39 años de edad cuyo embarazo se complicó por *polihidramnios*. A las 16 semanas, la amniocentesis mostró que la niña padecía trisomía del cromosoma 21. Comenzó a vomitar a las pocas horas de nacer y se apreció una dilatación notable del epigastrio. Las radiografías de abdomen mostraron gas en estómago y parte superior de duodeno, pero no en el intestino. Se estableció un diagnóstico de atresia duodenal.

- ¿Dónde suele aparecer la obstrucción del duodeno?
- ¿Cuál es la base embriológica de esta anomalía congénita?
- ¿Qué produjo la distensión del epigastrio en esta lactante?
- ¿Se relaciona la atresia duodenal con malformaciones como el síndrome de Down?
- ¿Cuál es la base embriológica del *polihidramnios* en este caso?

Caso 12-2

El ombligo de un recién nacido no cicatrizó con normalidad. Se inflamó y produjo un exudado persistente por el muñón umbilical. Se observó un trayecto fistuloso mediante la introducción de aceite radiopaco durante la radioscopia. Se resecó el trayecto al noveno día del nacimiento y se encontró que su extremo distal terminaba en un divertículo del íleon.

- ¿Cuál es la base embriológica del trayecto fistuloso?
- ¿Cuál es el nombre clínico habitual de este tipo de divertículo ileal?
- ¿Es frecuente esta anomalía?

Caso 12-3

Una lactante nació con un hoyuelo pequeño en donde debería encontrarse el ano. La exploración vaginal reveló meconio y desembocadura de un trayecto fistuloso en la pared posterior de la vagina. El estudio radiológico con medio de contraste inyectado a través de un catéter muy pequeño, insertado en la desembocadura, reveló una conexión fistulosa con el intestino inferior.

- ¿Con qué parte del intestino inferior estaba posiblemente conectada la fístula?
- Señale el nombre de esta anomalía.
- ¿Cuál es la base embriológica de este trastorno?

Caso 12-4

Un niño nació con una masa brillante de color gris claro y del tamaño de una naranja, que sobresalía en la región umbilical. La masa estaba recubierta por una membrana transparente delgada.

- ¿Cómo se llama esta anomalía congénita?
- ¿Cuál es el origen de la membrana que recubre la masa?
- ¿Qué constituye la masa?
- ¿Cuál es la base embriológica de esta masa?

Caso 12-5

Un lactante tenía un aspecto normal al nacer; sin embargo, presentó vómitos y distensión abdominal después de unas horas. El vómito contenía bilis y sólo eliminó un poco de meconio. El examen radiográfico reveló un estómago lleno de gas y dilatado, asas de intestino delgado con gas y

ausencia del mismo en el intestino grueso. Ello indicaba una obstrucción congénita del intestino delgado.

- ¿Qué parte del intestino delgado presentaba probablemente una oclusión?
- ¿Cómo se llamaría este trastorno?
- ¿Por qué eliminó solamente un poco de meconio?
- ¿Qué se observaría probablemente en una intervención quirúrgica?
- ¿Cuál es la posible base embriológica de este trastorno?

El análisis de estos problemas aparece al final del libro.

Bibliografía y lecturas recomendadas

Abu-Judeh HH, Methratta S, Ybasco A, et al: Congenital colonic stenosis. *South Med J 94*:338, 2001.

Angres B, Kim L, Jung R, et al: LI-Cadherin gene expression during mouse intestinal development. *Dev Dynamics 221*:182, 2001.

Balistreri WF: Liver and biliary atresia. *In* Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996.

Beck F, Tata F, Chawengsaksophak K: Homeobox genes and gut development. *Bioessays 22*:431, 2000.

Bockman DE, Sohal GS: A new source of cells contributing to the developing gastrointestinal tract demonstrated in chick embryos. *Gastroenterology 114*:878, 1998.

Dillon PW, Cilley RE: Newborn surgical emergencies-gastrointestinal anomalies, abdominal wall defects. *Pediatr Clin North Am 40*:1289, 1993.

Driver CP, Bruce J, Bianchi A, et al: The contemporary outcome of gastroschisis. *J Pediatr Surg 35*:1719, 2000.

Fleming F, Ishtiaq A, O'Connor JB: Patent omphalomesenteric duct presenting as an umbilical discharge. *Irish Med J 94*:182, 2001.

Gariepy CE: Intestinal motility disorders and development of the enteric nervous system. *Pediatr Res 49*:605, 2001.

Harris J, Källén B, Robert E: Descriptive epidemiology of alimentary tract anomalies. *Teratology 52*:15, 1995.

Hill LM: Ultrasound of fetal gastrointestinal tract. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Kluth MWD, Lambrecht W: Anorectal malformation: a new anatomic variant resembling an H-type fistula. *J Pediatr Surg 31*:1682, 1996.

Martucciello G, Ceccherinil, Lerone M, et al: Pathogenesis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg 35*:1017, 2000.

McKiernan PJ, Baker AJ, Kelley DA: The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet 355*:25, 2000.

Meizner I, Levy A, Barnhard Y: Cloacal exstrophy sequence: an exceptional ultrasound diagnosis. *Obstet Gynecol 86*:446, 1995.

Moore KL, Dalley AF: *Clinically Oriented Anatomy*, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999.

Noordijk JA: Omphalocele and gastroschisis. *In* Persaud TVN (ed): *Advances in the Study of Birth Defects. Cardiovascular, Respiratory, Gastrointestinal and Genitourinary Malformations*, vol 6. New York, Alan R Liss, 1982.

Patterson KD, Drysdale TA, Krieg PA: Embryonic origins of spleen asymmetry. *Development 127*:167, 2000.

Phelps S, Fisher R, Partington A, Dykes E: Prenatal ultrasound diagnosis of gastrointestinal malformations. *J Pediatr Surg 32*:438, 1997.

Ramalho-Santos M, Melton DA, McMahon AP: Hedgehog signals regulate multiple aspects of gastrointestinal development. *Development 127*:2763, 2000.

Rogers J: Hirschsprung's disease: diagnosis and management in children. *Brit J Nurs 10*:640, 2001.

Sparey C, Robson SC: Oesophageal atresia. *Prenat Diagn 20*:251, 2001.

Ulshen M: Stomach and intestines. *In* Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996.

Valioulis I, Anagnostopoulos D, Sfougaris D: Reversed midgut rotation in a neonate: case report with a brief review of the literature. *J Pediatr Surg 32*:643, 1997.

Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA: Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *Am J Epidemiol 155*:26, 2002.

Wyllie R: Pyloric stenosis and other congenital anomalies of the stomach; intestinal atresia, stenosis, and malformations; intestinal duplications, Meckel diverticulum, and other remnants of the omphalomesenteric duct. *In* Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996.

Young HM, Newgreen D: Enteric neural crest-derived cells: origin, identification, migration, and differentiation. *Anat Rec 262*:1, 2001.

Zona JZ: Umbilical anomalies. *In* Raffensperger JG (ed): *Swenson's Pediatric Surgery*, 5th ed. Norwalk, Appleton & Lange, 1990.

13

El aparato genitourinario

A nivel funcional, el aparato genitourinario se puede dividir en el *aparato urinario (excretor)* y el *aparato genital (reproductor)*. Desde el punto de vista embriológico, estos sistemas están asociados estrechamente. También se relacionan en el plano anatómico, especialmente en varones adultos; por ejemplo, la uretra transporta tanto orina como esperma. Aunque ambos aparatos se encuentran separados en las mujeres adultas normales, la uretra y la vagina se abren a un pequeño espacio, el vestíbulo, entre los labios menores.

El desarrollo de las *glándulas suprarrenales* se ha incluido en este capítulo por dos motivos:

- Están estrechamente relacionadas con los polos superiores de los riñones.
- La *hiperplasia suprarrenal congénita* (HSAC) produce virilización (masculinización) de los genitales externos femeninos; por ejemplo, aumento de tamaño del clítoris.

El aparato urogenital se desarrolla a partir del mesodermo intermedio, que se extiende a lo largo de la pared corporal dorsal del embrión (Figura 13-1*A* y *B*). Durante el plegamiento del embrión en el plano horizontal (véase Capítulo 5), este mesodermo es arrastrado ventralmente y pierde su conexión con los somitas (véase Figura 13-1*C*). Se forma una elevación longitudinal del mesodermo, la **cresta urogenital,** a cada lado de la aorta dorsal (véase Figura 13-1*F*), que da lugar a partes de los aparatos urinario y genital. La parte de la cresta urogenital que origina el aparato urinario es el **cordón** o **cresta nefrógena** (véase Figura 13-1*C* a *F*); la parte que forma el aparato genital es la **cresta gonadal** (véase Figura 13-28*C*).

Desarrollo del aparato urinario

El aparato urinario inicia su desarrollo antes que el aparato genital. *El aparato urinario consta de:*

- los *riñones*, que excretan orina
- los *uréteres*, que transportan orina desde los riñones hasta la vejiga
- la *vejiga urinaria*, que almacena temporalmente la orina
- la *uretra*, que conduce orina desde la vejiga hacia el exterior

Desarrollo de los riñones y uréteres

En los embriones humanos se desarrollan tres grupos de órganos excretores o riñones. El primer grupo de riñones, los *pronephroi* (plural de *pronephros*), es rudimentario; se trata de estructuras análogas a los riñones en peces primitivos. El segundo conjunto de riñones, los *mesonephroi*, está bien desarrollado y funcionan brevemente; son análogos a los riñones de los anfibios. El tercer grupo de riñones, los *metanephroi*, se convierte en los riñones permanentes.

Pronefros

Estas estructuras transitorias y no funcionales aparecen en embriones humanos a comienzos de la cuarta semana. Están representados por un número reducido de agregados celulares y de estructuras tubulares en la región del cuello (Figura 13-2*A*). Los conductos pronéfricos se orientan caudalmente y se abren hacia la cloaca (véase Figura 13-2*B*). Los pronefros rudimentarios degeneran pronto; sin embargo, la mayoría de los conductos pronéfricos se mantienen y son utilizados por el siguiente conjunto de riñones.

Mesonefros

Estos órganos excretores grandes y alargados aparecen a finales de la cuarta semana, en posición caudal respecto a los pronefros rudimentarios (véase Figura 13-2). Están bien desarrollados y funcionan como *riñones provisionales* durante aproximadamente cuatro semanas, es decir, hasta la formación de los riñones permanentes (Figura 13-3). Los riñones mesonéfricos constan de glomérulos y túbulos mesonéfricos (Figuras 13-3 a 13-5). Los túbulos se abren en los **conductos mesonéfricos,** que eran inicialmente los conductos pronéfricos, y desembocan, a su vez, en la cloaca. Los *mesonefros* degeneran hacia el final del primer trimestre; no obstante, sus túbulos se convierten en los conductillos eferentes de los testículos y en el varón adulto existen diversos derivados de los conductos mesonéfricos (véase Tabla 13-1).

Metanefros

A comienzos de la quinta semana comienzan a aparecer los *metanefros*, **primordios de los riñones permanentes,** y empiezan a funcionar unas cuatro semanas después. *La formación de orina continúa durante toda la vida fetal.* La orina es excretada hacia la cavidad amniótica y se mezcla con el líquido amniótico. Un feto maduro ingiere varios cientos de mililitros de este líquido cada día, que es absorbido por su intestino. Los productos de desecho se transportan a través de la membrana placentaria hacia la sangre materna para su eliminación por parte de los riñones. Los riñones permanentes se forman a partir de dos fuentes (Figura 13-6):

- el *divertículo metanéfrico* (yema ureteral)
- la *masa metanéfrica de mesodermo intermedio* (blastema metanefrogénico)

El divertículo metanéfrico es una evaginación del conducto mesonéfrico situada en la proximidad de su entrada a la cloaca, mientras que la masa metanéfrica de mesodermo intermedio deriva de la porción caudal del cordón nefrógeno (véase Figura 13-6). El origen de ambos primordios de los metanefros es mesodérmico.

El **divertículo metanéfrico** es el primordio del *uréter, pelvis renal, cálices* y *túbulos colectores* (véase Figura 13-6*C* a *E*). A medida que se alarga, este divertículo penetra en la **masa metanéfrica de mesodermo intermedio** (véase Figura 13-6*B*). El tallo del divertículo se convierte en el **uréter** y su extremo craneal expandido forma la **pelvis renal.**

Los **túbulos colectores** rectos sufren ramificaciones repetidas, formando generaciones sucesivas de túbulos colectores. Las primeras cuatro generaciones de túbulos aumentan de tamaño y confluyen para formar los **cálices mayores** (véase Figura 13-6*C* a *E*), y las siguientes cuatro generaciones se unen y dan lugar a los **cálices menores.** Las generaciones restantes de túbulos originan los túbulos colectores. El extremo de cada **túbulo colector arqueado** induce a grupos de células mesenquimatosas en la masa metanéfrica de mesodermo y forma **vesículas metanéfricas** pequeñas (Figura 13-7*A*). Estas vesículas se alargan y convierten en túbulos metanéfricos (véase Figura 13-7*B*

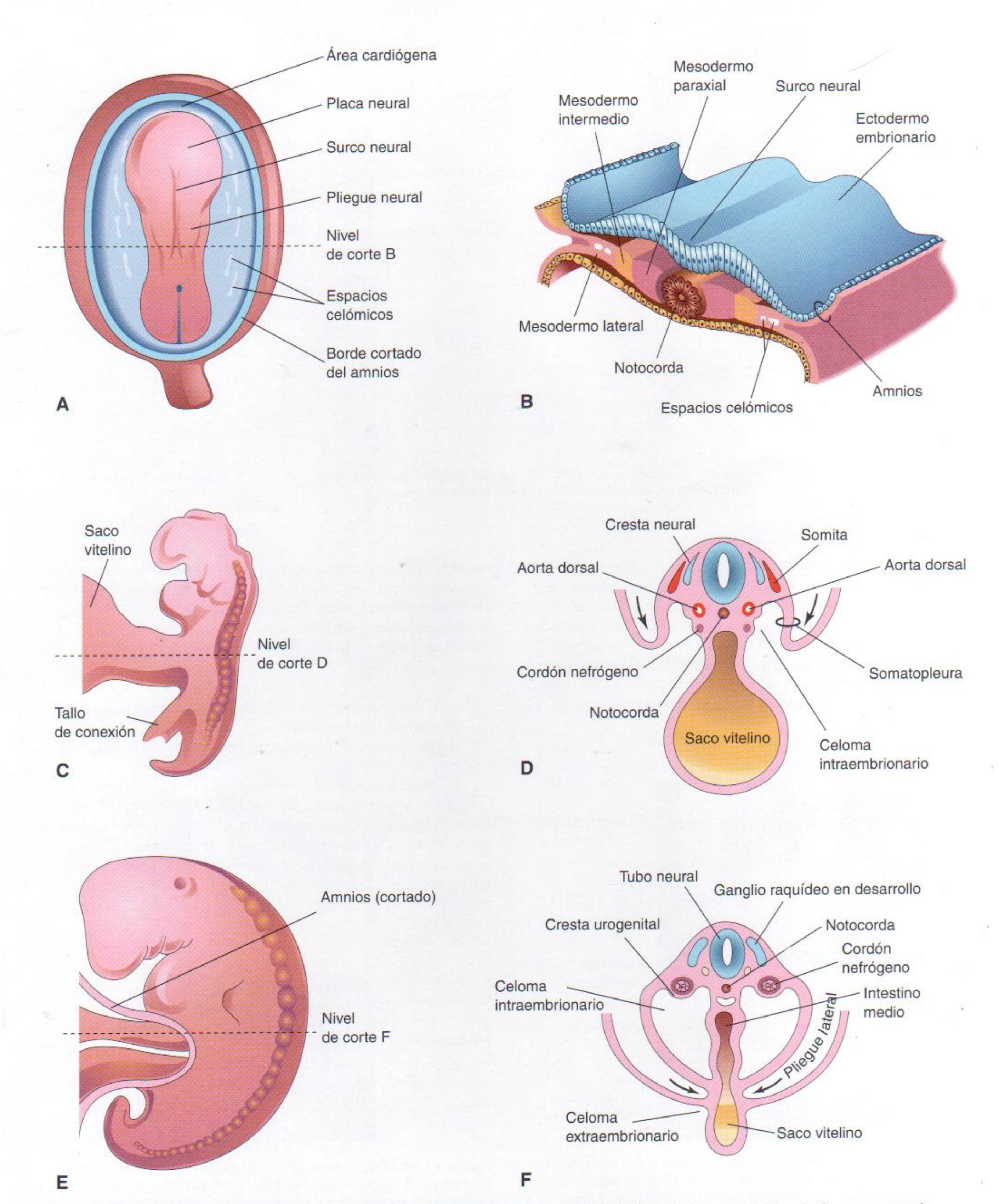


Figura 13 - 1. *A,* Vista dorsal de un embrión durante la tercera semana (alrededor de 18 días). *B,* Corte transversal del embrión que muestra la posición del mesodermo intermedio antes del plegamiento lateral del embrión. *C,* Vista lateral de un embrión durante la cuarta semana (aproximadamente 24 días). *D,* Corte transversal del embrión después del comienzo del plegamiento que muestra los rebordes nefrógenos del mesodermo. *E,* Vista lateral de un embrión al final de la cuarta semana (alrededor de 26 días). *F,* Corte transversal del embrión que señala los pliegues laterales encontrándose entre sí ventralmente. Obsérvese la posición de las crestas urogenitales y los cordones nefrógenos.

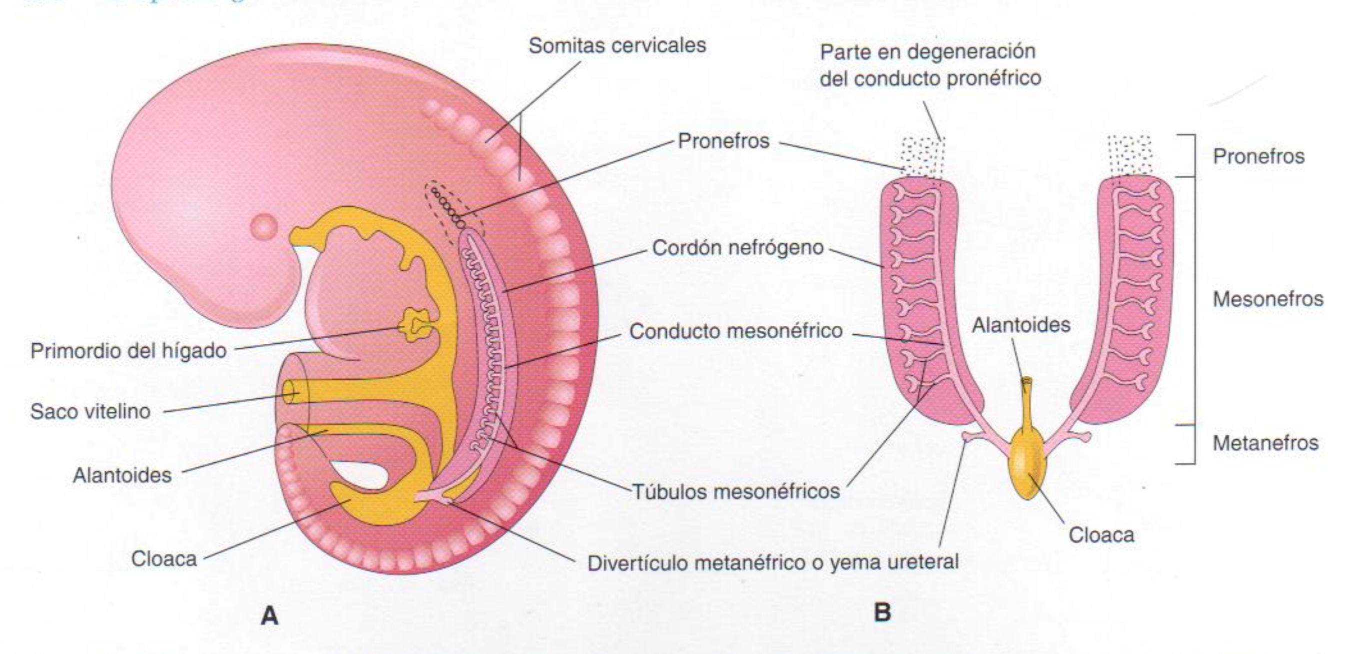


Figura 13 - 2. Esquemas que ilustran los tres grupos de órganos excretores en un embrión durante la quinta semana. *A,* Vista lateral. *B,* Vista ventral. Los túbulos mesonéfricos se han arrastrado hacia los lados; su posición normal se muestra en *A.*

y *C*). Conforme se desarrollan, los extremos proximales de estos túbulos renales son invaginados por los glomérulos. El **corpúsculo renal** (glomérulo y cápsula glomerular) y su túbulo contorneado proximal, asa néfrica (de Henle) y túbulo contorneado distal constituyen una **nefrona** (véase Figura 13-7*D*). Cada túbulo contorneado distal entra en contacto con un túbulo colector arqueado y los túbulos se unen. Entre las semanas décima y decimoctava de gestación, el número de glomérulos aumenta de forma gradual y a continuación crece con rapidez hasta la semana 32, momento en el que alcanza su límite superior.

Un **túbulo urinífero** está formado por dos porciones distintas desde el punto de vista embriológico (véanse Figuras 13-6 y 13-7):

- una *nefrona* derivada de la masa metanéfrica del mesodermo intermedio
- un *túbulo colector* procedente del divertículo metanéfrico

La ramificación del divertículo metanéfrico depende de la inducción por el mesodermo metanéfrico y la diferenciación de las nefronas depende de la inducción por los túbulos colectores. El divertículo metanéfrico (yema ureteral) y la masa metanéfrica del mesodermo intermedio interaccionan y se inducen mutuamente, un proceso conocido como *inducción recíproca*, para formar los riñones permanentes.



Figura 13 - 3. Disección de tórax, abdomen y pelvis de un embrión en el estadio 22 de Carnegie, alrededor de 54 días. Obsérvense las glándulas suprarrenales grandes y los mesonefros alargados (riñones mesonéfricos). Obsérvense también las gónadas (testículos u ovarios). En una imagen externa como la que se presenta no está claro a qué sexo corresponden estas glándulas. Tampoco se reconocen indicios del sexo externos. El falo se desarrollará en un pene o un clítoris según el sexo genético del embrión. (Tomado de Nishimura H [ed.]: *Atlas of Human Prenatal Histology.* Tokyo, Igaku-Shoin, 1983.)

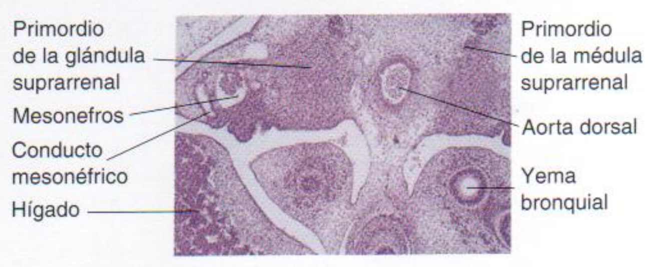


Figura 13 - 4. Microfotografía de un corte transversal de un embrión en el estadio 17 de Carnegie (alrededor de 42 días) que muestra fundamentalmente el mesonefros y las glándulas suprarrenales en desarrollo. Obsérvese que la corteza en formación de cada glándula es grande, mientras que la médula pequeña se sitúa en posición dorsal respecto a la corteza. En esta etapa el mesonefros se extiende hacia el interior del tórax (véase también Figura 13-5*A*). (Tomado de Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embriology,* 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2000.)

Pronefros rudimentario en proceso de degeneración
Mesonefros temprano
Intestino medio
Hígado en desarrollo
Nivel de corte B
Intestino caudal
Cordón nefrógeno
Conducto nefrógeno
Cloaca
Divertículo metanéfrico (yema ureteral)
A

Cordón nefrógeno
Conducto mesonéfrico
Reborde urogenital
Mesenterio dorsal
Intestino medio
Saco vitelino
B

Aorta dorsal
Conducto mesonéfrico
Vesícula mesonéfrica
Epitelio celómico
Cresta urogenital
Mesenterio dorsal
C

Túbulo mesonéfrico
Conducto mesonéfrico
Pared corporal
Cavidad peritoneal
Intestino medio
D

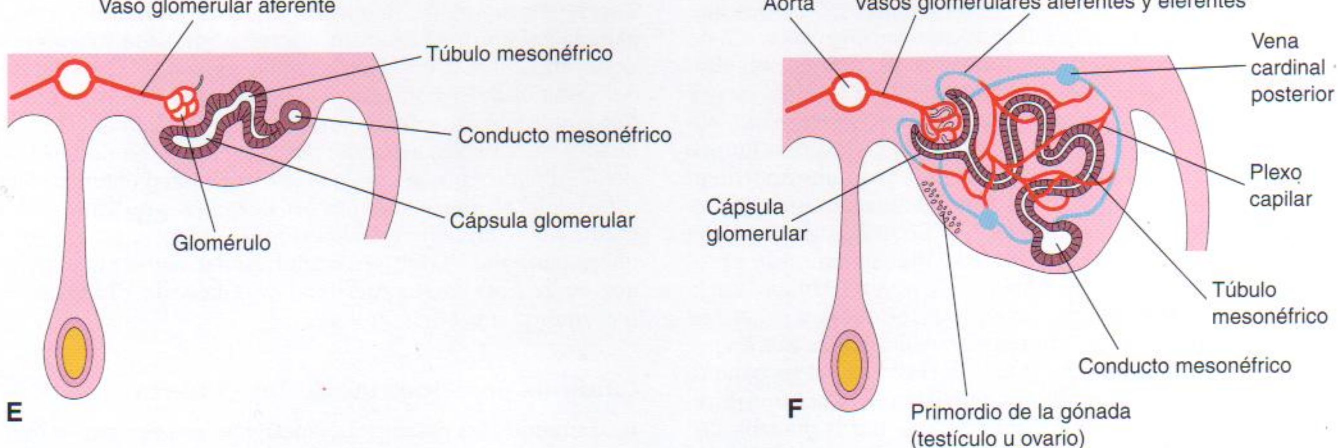


Figura 13 - 5. *A*, Esquema de vista lateral de un embrión de cinco semanas que representa la extensión del mesonefros y del primordio del metanefros del riñón permanente. *B*, Corte transversal de embrión que muestra los cordones nefrógenos a partir de los cuales se desarrollan los túbulos mesonéfricos. *C* a *F*, Esquemas de cortes transversales que muestran etapas sucesivas en el desarrollo de un túbulo mesonéfrico, entre la quinta y undécima semanas. Obsérvese que el grupo de células mesenquimales del cordón nefrógeno desarrolla una luz, formando así una vesícula mesonéfrica. Esta vesícula se transforma en poco tiempo en un túbulo mesonéfrico en forma de S y se extiende lateralmente hasta unirse al conducto pronéfrico. El extremo medial expandido del túbulo mesonéfrico es invaginado por vasos sanguíneos para formar una cápsula glomerular (cápsula de Bowman). El grupo de capilares que se proyecta hacia el interior de esta cápsula se conoce como glomérulo.

Tabla 13 - 1. **Derivados y remanentes de vestigios de estructuras urogenitales embrionarias en el adulto***

Varón	Estructura embrionaria	Mujer
Testículo	***Gónada indiferente***	Ovario
Túbulos seminíferos	***Corteza***	*Folículos ováricos*
Red testicular	***Médula***	Red ovárica
Gubernáculo testicular	***Gubernáculo***	*Ligamento ovárico*
		Ligamento redondo del útero
Conductillos eferentes	***Túbulos mesonéfricos***	Epoóforo
Paradídimo		Paraoóforo
Apéndice del epidídimo	***Conducto mesonéfrico***	Apéndice vesicular
Conducto del epidídimo		Conducto del epoóforo
Conducto deferente		Conducto de Gartner
Uréter, pelvis, cálices y túbulos colectores		*Uréter, pelvis, cálices y túbulos colectores*
Conducto eyaculador y vesícula seminal		
Apéndice testicular	***Conducto paramesonéfrico***	Hidátide (de Morgagni)
		Trompa uterina
		Útero
Vejiga urinaria	***Seno urogenital***	*Vejiga urinaria*
Uretra (excepto fosa navicular)		*Uretra*
Utrícula prostática		*Vagina*
Próstata		*Glándulas uretrales y parauretrales*
Glándulas bulbouretrales		*Grándulas vestibulares mayores*
Colículo seminal	***Tubérculo sinusal***	Himen
Pene	***Falo***	*Clítoris*
Glande del pene		Glande del clítoris
Cuerpos cavernosos del pene		*Cuerpos cavernosos del clítoris*
Cuerpos esponjosos del pene		*Bulbo del vestíbulo*
Cara ventral del pene	***Pliegues urogenitales***	*Labios menores*
Escroto	***Tumefacciones labioscrotales***	*Labios mayores*

* Derivados funcionales en *cursiva*.

Los *estudios moleculares*, especialmente los análisis en modelos *knock-out* y transgénicos en ratón, han demostrado que en este proceso participan dos sistemas principales de señalización que utilizan rutas moleculares conservadas. A partir de los resultados de la investigación reciente, en la actualidad disponemos de información acerca de los complejos sucesos moleculares interrelacionados que regulan el desarrollo de los riñones. Antes de la inducción, se expresa un factor de transcripción WT1 en la masa metanéfrica que regula la síntesis de GDNF (factor neurotrópico derivado de las células gliales). El GDNF y otras moléculas de señalización desempeñan una función esencial en la inducción y ramificación del divertículo metanéfrico *(morfogenia por ramificación)*. El receptor de GDNF, c-ret, se expresa en primer lugar en el conducto mesonéfrico, pero posteriormente se localiza en la punta del divertículo mesonéfrico. El factor de crecimiento fibroblástico 2 (FGF-2) y la proteína morfogenética de hueso 7 (BMP7), que se expresan en el divertículo metanéfrico, impiden la muerte celular en la masa metanéfrica del mesodermo intermedio y señalizan la agregación del mesénquima (condensaciones mesenquimatosas). Probablemente, la transformación del mesénquima metanéfrico en las células epiteliales de la nefrona *(transición epitelio-mesénquima)* está regulada por la citocina LIF (factores de inhibición de la leucemia) y FGF-2, secretadas por el divertículo metanéfrico. La expresión de factores de transcripción, como Pax-2, BF2 y Wnt-4 en el mesénquima, parece jugar un papel en ese proceso. No se conocen con exactitud las rutas moleculares implicadas en la formación de la nefrona (véase Figura 13-9).

Los **riñones fetales** se subdividen en lóbulos (Figura 13-18). Esta lobulación disminuye hacia el final del período fetal, pero los lóbulos todavía están marcados en los riñones del recién nacido. La lobulación generalmente desaparece durante la lactancia a medida que las nefronas aumentan y crecen. Normalmente, el carácter lobulado de los riñones no es muy evidente en adultos; no obstante, en algunos casos poco frecuentes los lóbulos se pueden reconocer externamente, como en algunos animales (p. ej., ganado vacuno). Al finalizar el embarazo, cada riñón contiene entre 800.000 y 1.000.000 de nefronas. El aumento del tamaño del riñón tras el nacimiento es consecuencia fundamentalmente de la elongación de los túbulos contorneados proximales, así como del aumento del tejido intersticial. Actualmente se cree que la formación de nefronas ha terminado al nacer, excepto en lactantes prematuros. La maduración funcional de los riñones tiene lugar después del nacimiento. La filtración glomerular comienza alrededor de la novena semana fetal y la tasa de filtración se incrementa tras el nacimiento.

Cambios posicionales de los riñones

Inicialmente, los riñones metanéfricos (riñones permanentes primordiales) se encuentran cerca uno del otro en la pelvis, en posición ventral respecto al sacro (Figura 13-10*A*). A medida que crecen el abdomen y la pelvis, los riñones pasan a situarse gradualmente en el abdomen y se separan (véase Figura 13-10*B* y *C*). Hacia la novena semana, estos órganos alcanzan su posición adulta (véase Figura 13-10*D*).

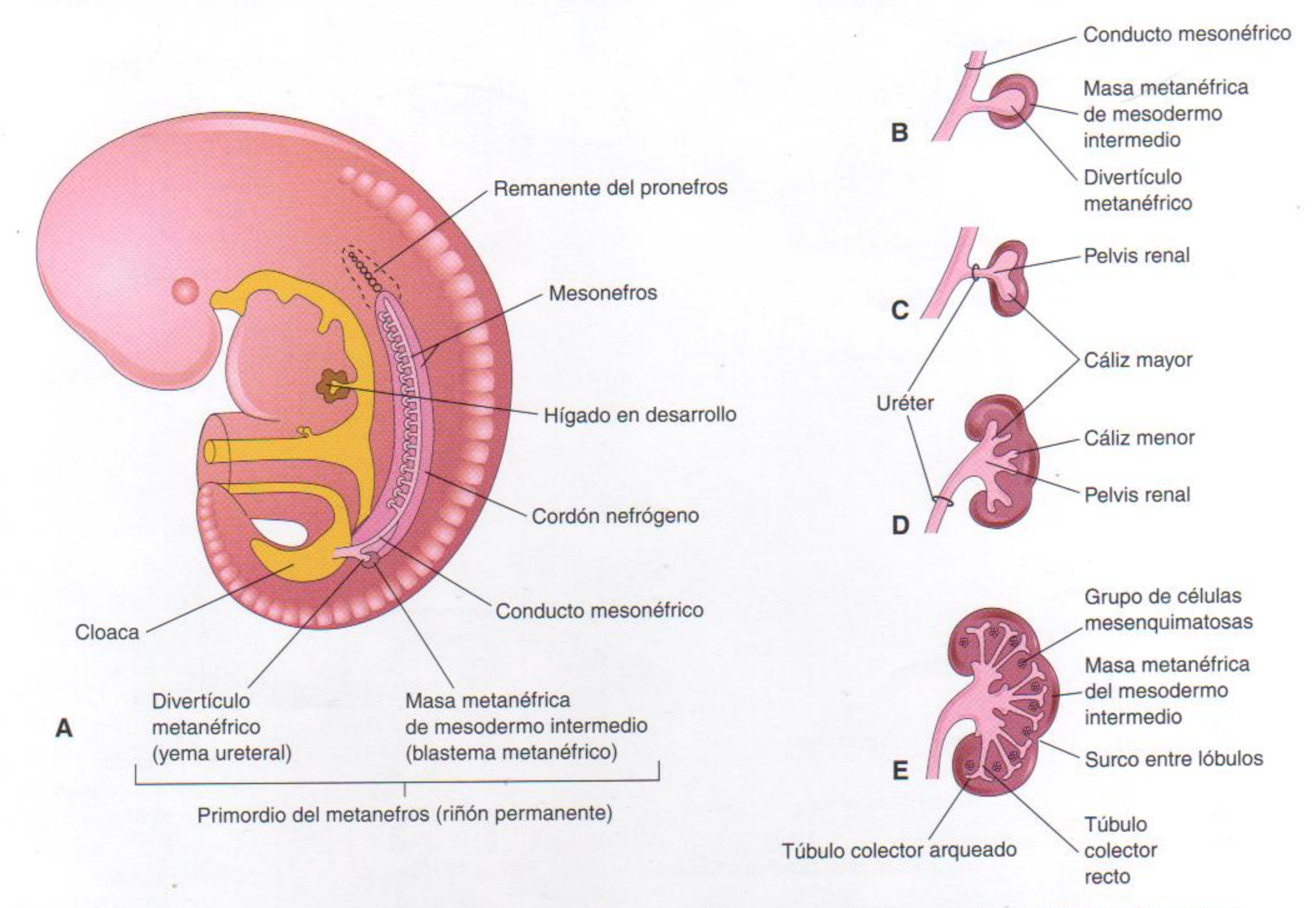


Figura 13 - 6. Desarrollo del riñón permanente. *A,* Esquema lateral de un embrión de cinco semanas que muestra el primordio del metanefros. *B* a *E,* Esquemas de etapas sucesivas en el desarrollo del divertículo metanéfrico o yema ureteral (quinta a octava semanas). Obsérvese el desarrollo de uréter, pelvis renal, cálices y conductos colectores.

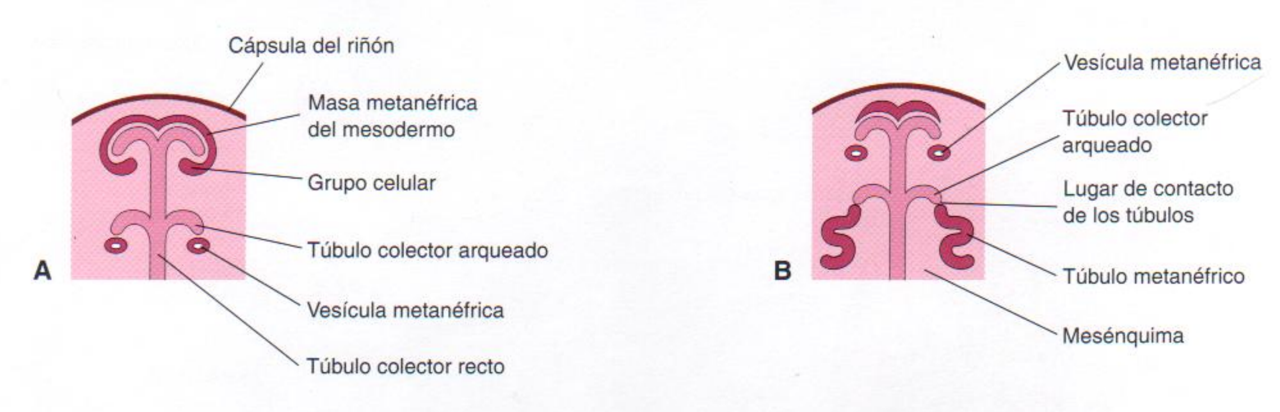
Esta «migración» (ascenso relativo) se debe principalmente al crecimiento del cuerpo del embrión caudal respecto a los riñones. En efecto, la porción caudal del embrión se aleja de los riñones, de modo que estas estructuras ocupan progresivamente niveles más craneales. Finalmente, se hallan en posición retroperitoneal (fuera del peritoneo) en la pared abdominal posterior. En un principio, el hilio renal, por el que entran y salen vasos y nervios, se encuentra en posición ventral; sin embargo, a medida que el riñón «asciende», gira medialmente casi 90°. Hacia la novena semana, el hilio se encuentra en posición anteromedial (véase Figura 13-10*C* y *D*).

Cambios en la irrigación de los riñones

Conforme «ascienden» desde la pelvis, los riñones reciben su irrigación de vasos situados en su proximidad. En un principio, las arterias renales son ramas de las arterias ilíacas comunes (véase Figura 13-10*A* y *B*). A medida que continúan su ascenso, los riñones reciben su irrigación del extremo distal de la aorta. Cuando alcanzan un nivel más alto, reciben nuevas ramas de la aorta (véase Figura 13-10*C* y *D*). Normalmente, las ramas caudales sufren una involución y desaparecen. El «ascenso» de los riñones se interrumpe cuando los riñones entran en contacto con las **glándulas suprarrenales** a lo largo de la novena semana. Los riñones reciben sus ramas arteriales más craneales de la aorta abdominal; estas ramas se convierten en las **arterias renales** permanentes. La arteria renal derecha es más larga y, con frecuencia, su posición es más alta.

Arterias renales accesorias

Las variaciones relativamente frecuentes del riego renal reflejan los continuos cambios de la irrigación durante la vida embrionaria y fetal temprana (véase Figura 13-10). En alrededor del 75% de las personas existe tan sólo una única arteria renal en cada riñón. Aproximadamente un 25% de los riñones adultos posee entre dos y cuatro arterias renales. Las arterias renales accesorias (supernumerarias) suelen originarse en la aorta superior o inferior a la arteria renal principal y seguirla hasta el hilio (Figura 13-11*A, C* y *D*). Las arterias renales accesorias pueden entrar directamente en los riñones, por lo general hacia los polos inferior o superior. Una arteria accesoria hacia el polo inferior puede cruzar por delante del uréter y obstruirlo, causando una **hidronefrosis** o distensión de la pelvis y cálices renales por orina (véase Figura 13-11*B*). Si la arteria penetra en el polo inferior del riñón derecho, habitualmente pasa por delante de la vena cava inferior y el uréter. Es importante saber que las arterias renales accesorias son arterias renales; por consiguiente, si una arteria accesoria está dañada o ligada, es probable que la parte del riñón irrigada por ella sufra una isquemia. Las arterias accesorias son dos veces más frecuentes que las venas accesorias.



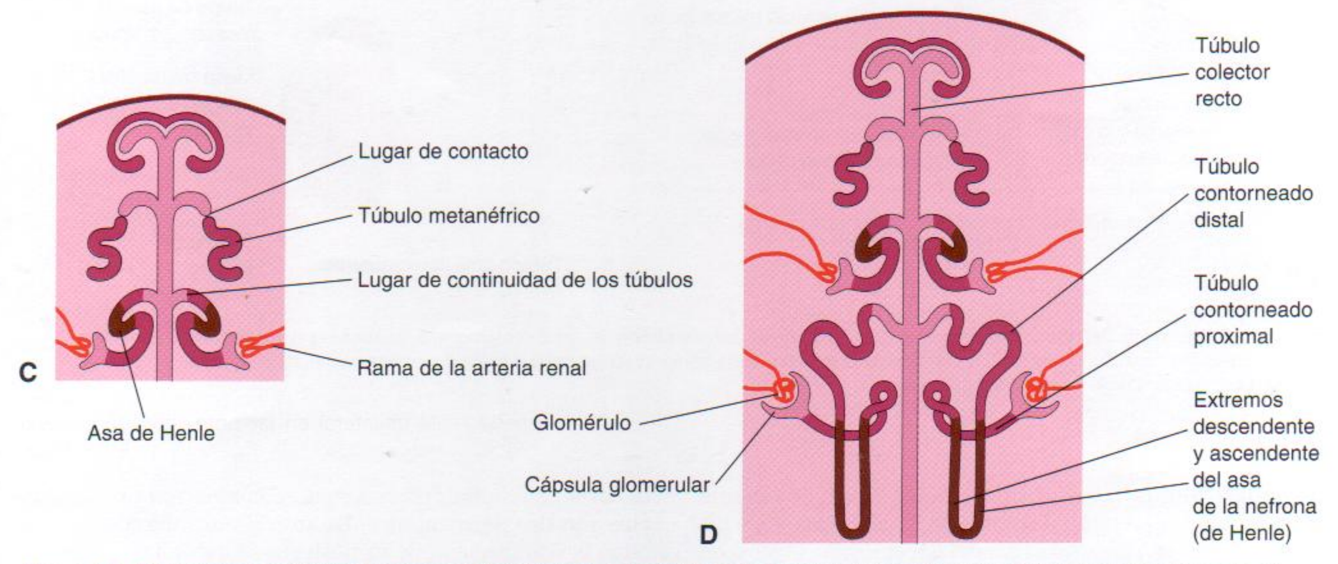


Figura 13 - 7. Diagramas que ilustran las etapas de la nefrogenia o desarrollo de las nefronas. *A,* La nefrogenia se inicia alrededor del comienzo de la octava semana. *B* y *C,* Obsérvese que los túbulos metanéfricos, los primordios de las nefronas, se continúan con los túbulos colectores para dar lugar a los túbulos uriníferos. *D,* El número de nefronas aumenta más del doble desde la semana 20 hasta la semana 38. Obsérvese que las nefronas provienen de la masa de mesodermo metanéfrico y que los túbulos colectores lo hacen del divertículo metanéfrico.

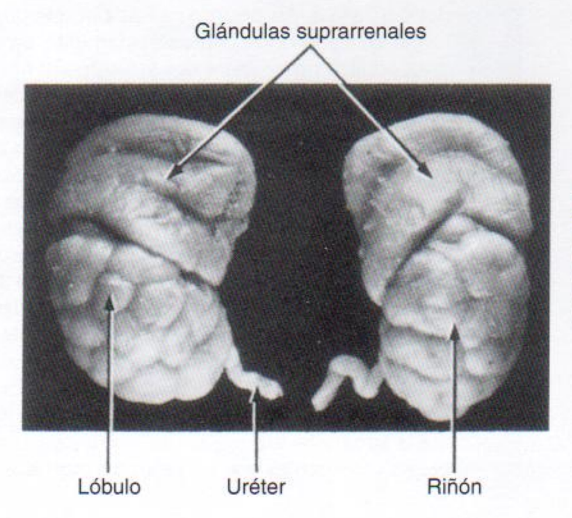


Figura 13 - 8. Fotografía de riñones y glándulas suprarrenales de un feto de 28 semanas (×2). Por lo general, las marcas externas de los lóbulos del riñón desaparecen a finales del primer año posnatal. Obsérvese el gran tamaño de las glándulas suprarrenales. A lo largo de las dos primeras semanas después del nacimiento, su tamaño se reduce casi a la mitad.

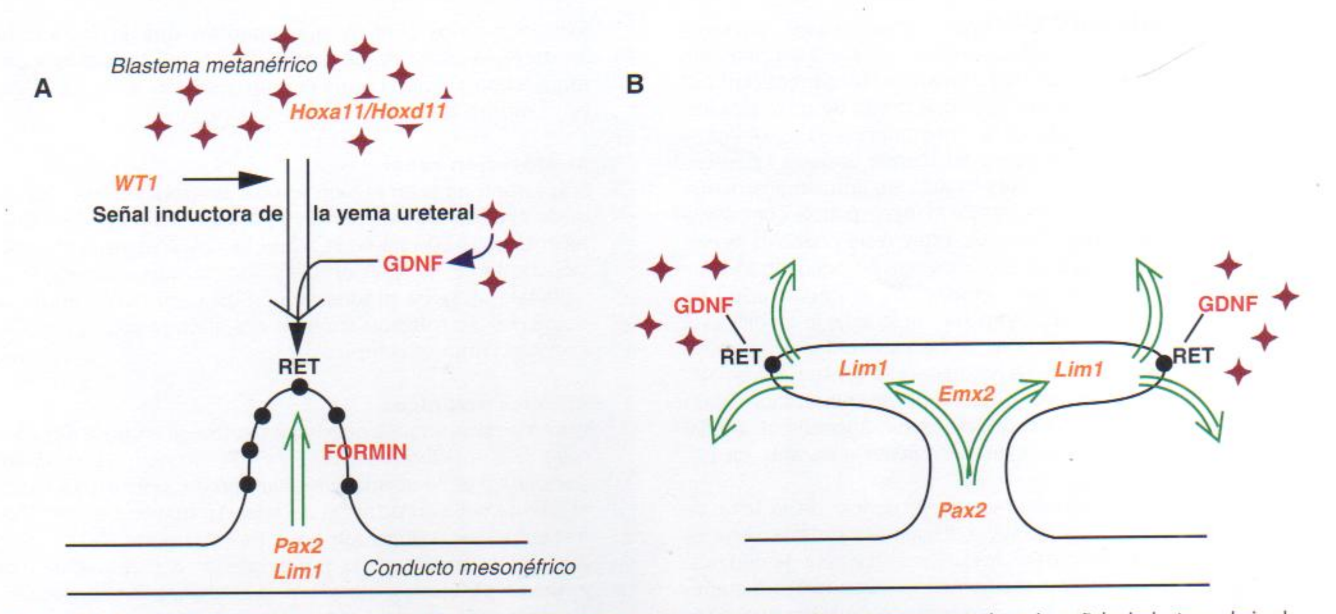


Figura 13 - 9. Control molecular del desarrollo renal. *A,* La evaginación del divertículo metanéfrico o yema ureteral precisa señales inductoras derivadas del mesénquima metanéfrico bajo control de factores de transcripción (texto impreso en color naranja), como WT1, y moléculas de señalización (texto en color rojo), como GDNF y su receptor epitelial, ret. La respuesta normal de la yema ureteral frente a estas señales inductoras está controlada por factores de transcripción como Pax-2, LIM1 y el gen FORMIN. *B,* La ramificación del divertículo metanéfrico comienza y es mantenida por la interacción con el mesénquima regulada por genes como Emx2 y la expresión específica de GDNF y ret en los extremos de la yema ureteral en proceso de invasión. (De Piscione TD, Rosenblum ND: The malformed kidney: disruption of glomerular and tubular development. *Clin Genet* 56:341-356, 1999.)

Anomalías congénitas de los riñones y los uréteres

Se producen anomalías de los riñones y uréteres en el 3% al 4% de los recién nacidos. Las anomalías que afectan a la forma y a la posición son las más frecuentes. Es posible detectar numerosas anomalías del aparato urinario fetal antes del nacimiento mediante ecografía.

Agenesia renal

La *agenesia renal unilateral* es relativamente común y aparece en uno de cada 1.000 recién nacidos. Los varones se afectan con mayor frecuencia que las mujeres y suele faltar el riñón izquierdo (Figuras 13-12*A* y *B* y 13-13*A*). A menudo, la ausencia unilateral de un riñón no origina ningún síntoma y no se suele descubrir durante la lactancia debido a que el otro riñón sufre una hipertrofia compensadora y lleva a cabo la función del riñón ausente. Se debería sospechar una agenesia renal unilateral en lactantes con una *arteria umbilical única* (véase Capítulo 7). Cuando se descubre en la lactancia, la agenesia se detecta habitualmente en un estudio ecográfico por otras anomalías congénitas o como consecuencia de síntomas urinarios.

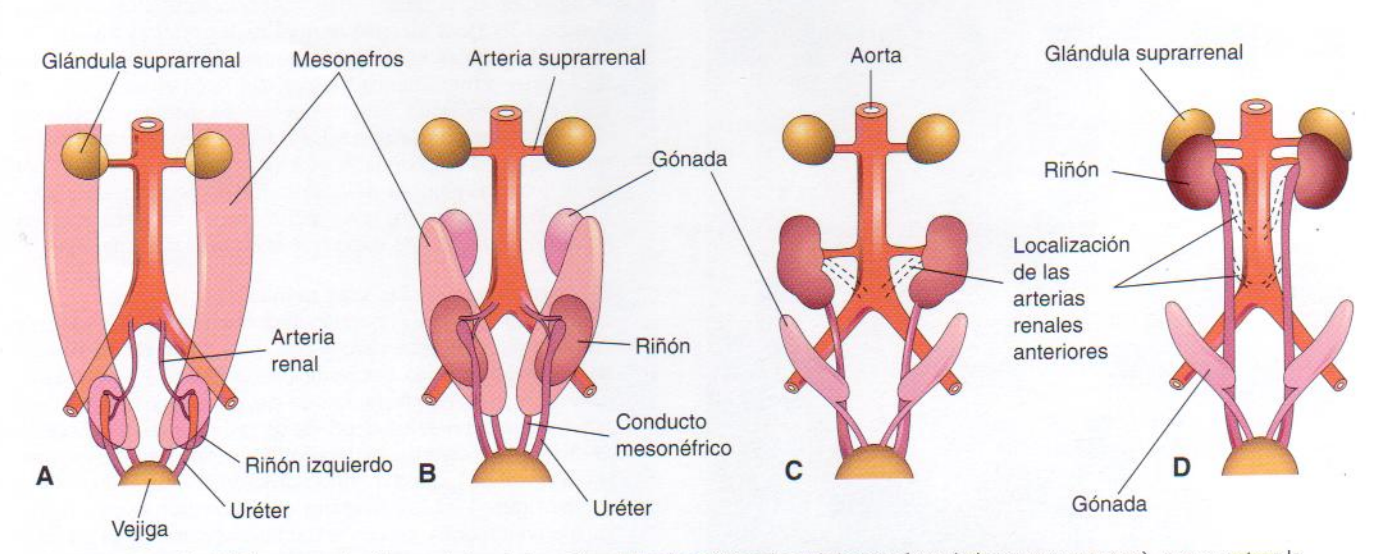
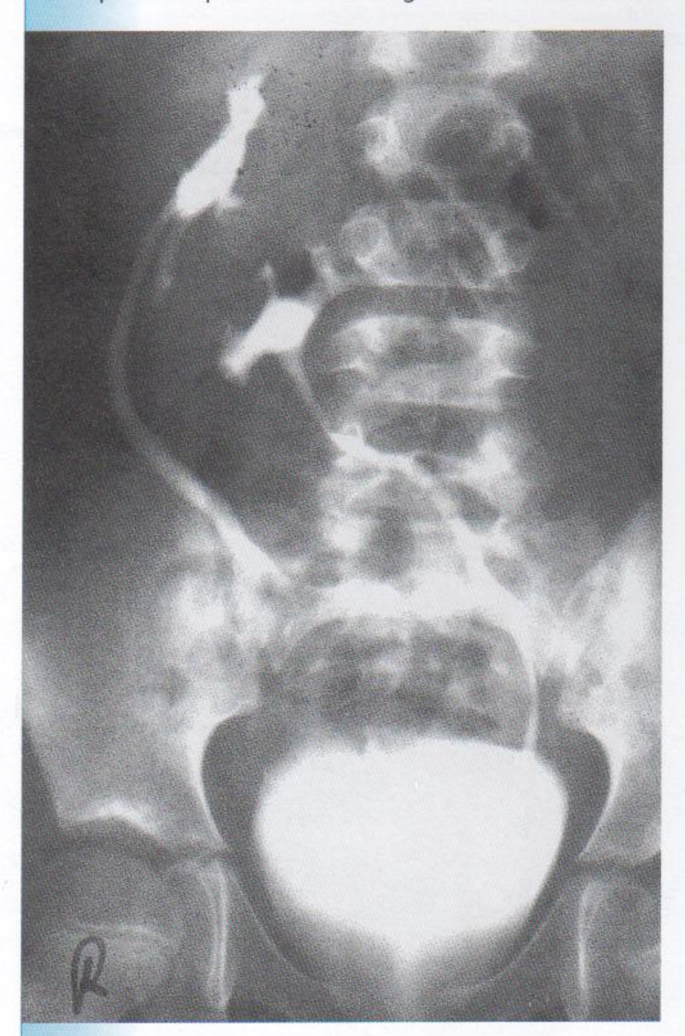


Figura 13 - 10. *A* a *D,* Diagramas de vistas ventrales de la región abdominopélvica de embriones y fetos (seis a nueve semanas), que muestran la rotación medial y «ascenso» de los riñones de la pelvis al abdomen. *A* y *B,* Obsérvese también la regresión de tamaño de los mesonefros. *C* y *D,* Obsérvese que, a medida que los riñones «ascienden», son irrigados sucesivamente por arterias de niveles mas altos y, por último, el hilio renal (donde penetran vasos y nervios) se dirige en sentido anteromedial.

La **agenesia renal bilateral** *se asocia a oligohidramnios* (véase Capítulo 7), ya que se excreta una cantidad pequeña o nula de orina a la cavidad amniótica. La disminución del volumen del líquido amniótico en ausencia de otros factores causales, como la rotura de las membranas fetales, obliga al ecografista a buscar anomalías del aparato urinario. La ausencia bilateral de los riñones se produce en, aproximadamente, uno de cada 3.000 nacimientos y es incompatible con la vida posnatal (véase Figura 13-12*C*). Estos recién nacidos tienen un aspecto facial característico: los ojos se encuentran muy separados y tienen pliegues epicánticos; la implantación de las orejas es baja; la nariz es ancha y aplanada; la barbilla está hundida, y existen anomalías de las extremidades. El equilibrio electrolítico fetal no se halla alterado al estar controlado por el intercambio a través de la membrana placentaria (véase Capítulo 7). La mayoría de los niños con agenesia renal bilateral muere poco después del nacimiento o durante los primeros meses de vida.

La ausencia de riñones es consecuencia de la falta de desarrollo de los divertículos metanéfricos o de la degeneración de los primordios de los uréteres. La falta de penetración del divertículo metanéfrico en el mesodermo metanéfrico comporta la ausencia de desarrollo renal, ya que no se induce la formación de nefronas por los túbulos colectores a partir de la masa metanéfrica del mesodermo intermedio. Es probable que la causa de la agenesia sea multifactorial.



Ectopia renal cruzada. (Cortesía del Dr. Prem S. Sahni, Department of Radiology, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

Existen indicios clínicos que apuntan que la involución intrauterina completa de los riñones poliquísticos puede dar lugar a una agenesia renal con un uréter de extremo ciego en el mismo lado.

Malrotación renal

Si un riñón no rota, el hilio se sitúa en posición anterior, es decir, el riñón fetal conserva su posición embrionaria (véanse Figuras 13-10*A* y 13-13*C*). Si el hilio se encuentra en posición posterior, la rotación del riñón ha sido excesiva; si se halla lateral, se ha producido una rotación lateral en lugar de medial. La rotación anómala del riñón se asocia con frecuencia a riñones ectópicos.

Riñones ectópicos

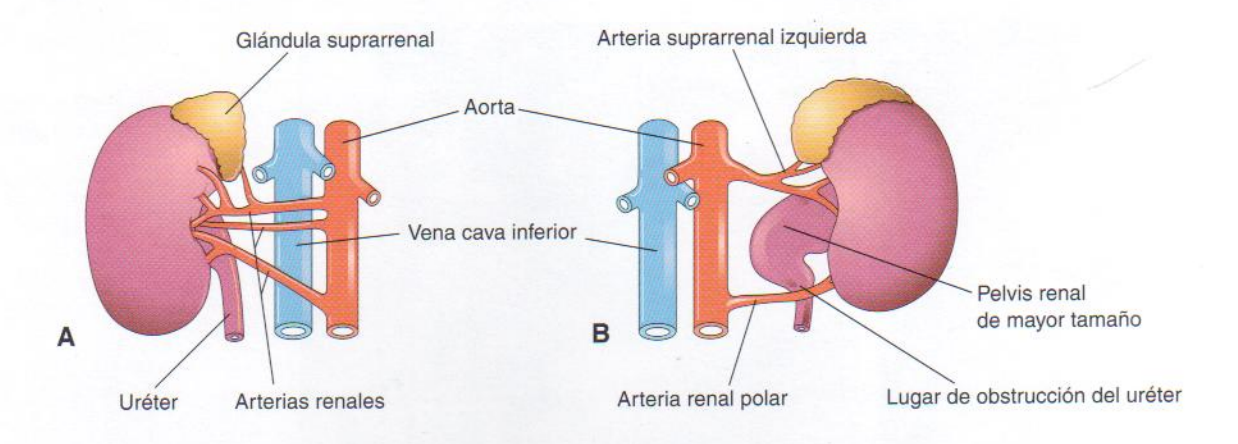
Uno o ambos riñones pueden encontrarse en posición anómala (véase Figura 13-13*B*, *E* y *F*). Por lo general, se sitúan por debajo de lo normal y no han girado; por consiguiente, el hilio se halla en posición anterior. La mayoría de los riñones ectópicos se localizan en la pelvis (Figura 13-14), pero algunos se hallan en la parte inferior del abdomen. Los **riñones pélvicos** y otras formas ectópicas son consecuencia de la falta de «ascenso» de los riñones. Los riñones pélvicos están cerca uno del otro y se pueden fusionar para formar un *riñón* **discoide** *(«tortita»)* (véase Figura 13-13*E*). Los riñones ectópicos reciben irrigación de vasos sanguíneos situados en sus proximidades (arterias ilíacas interna o externa o aorta). Con frecuencia son irrigados por varios vasos. En ocasiones, un riñón cruza al lado opuesto y da lugar a una **ectopia renal cruzada** con o sin fusión (véase pielografia intravenosa, más abajo, que muestra ambos riñones en el lado derecho del abdomen). Un tipo poco frecuente de riñones anómalos son los *riñones fusionados* (véase Figura 13-13*D*). Los riñones en desarrollo se fusionan mientras se encuentran en la pelvis y un riñón «asciende» hasta su posición normal, arrastrando al otro con él.

Riñón en herradura

En aproximadamente una de cada 500 personas, los polos de los riñones se encuentran fusionados; por lo general se suelen fusionar los polos inferiores. Alrededor del 7% de las personas con síndrome de Turner tiene riñones en herradura. El riñón grande en forma de U se encuentra habitualmente en el hipogastrio, anterior a las vértebras lumbares inferiores (Figura 13-15). El ascenso normal de los riñones fusionados se ve obstaculizado, ya que quedan atrapados por la raíz de la arteria mesentérica inferior. *Un riñón en herradura no suele producir ningún síntoma,* ya que su sistema colector se desarrolla con normalidad y los uréteres penetran en la vejiga. Cuando el flujo urinario está interrumpido, pueden aparecer síntomas y signos de obstrucción o infección. Los *tumores de Wilms* son entre dos y ocho veces más frecuentes en niños con este tipo de riñón que en la población general.

Duplicaciones de las vías urinarias

Las duplicaciones de la porción abdominal del uréter y la pelvis renal son comunes, pero la presencia de un **riñón supernumerario** es poco frecuente (véase Figura 13-13*F*). Estas anomalías proceden de la división del divertículo metanéfrico. El grado de duplicación depende de cuán completa haya sido la división del divertículo. La división incompleta del primordio ureteral da lugar a un riñón dividido con un uréter bífido (véase Figura 13-13*B*), mientras que la división completa origina un riñón doble con un uréter bífido (véase Figura 13-13*B*) o uréteres separados (Figura 13-16). Probablemente, un riñón supernumerario con su propio uréter es consecuencia de la formación de dos divertículos metanéfricos.



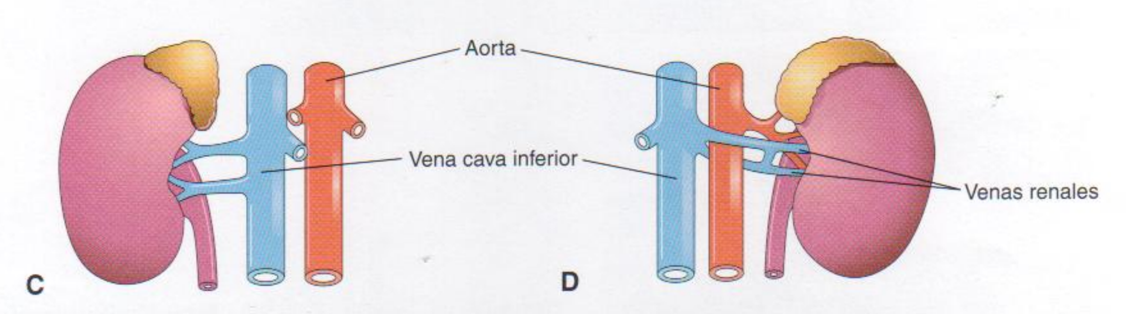


Figura 13 - 11. Dibujos que muestran variaciones frecuentes de los vasos renales. *A* y *B,* Arterias renales múltiples. Obsérvese que algunos vasos accesorios penetran por los polos del riñón. La arteria renal polar, que se indica en *B,* Ha obstruido el uréter y ocasionado una dilatación de la pelvis renal. *C* y *D,* Las venas renales múltiples son menos comunes que las arterias supernumerarias.

Uréter ectópico

El uréter ectópico se abre en cualquier lugar distinto de la vejiga urinaria. En los varones, los uréteres ectópicos desembocan habitualmente en el cuello de la vejiga o en la parte prostática de la uretra, pero pueden penetrar en el conducto deferente, utrículo prostático o glándula seminal (vesícula). En las mujeres, los orificios ureterales ectópicos se pueden encontrar en el cuello de la vejiga, uretra, vagina o vestíbulo (Figura 13-17). La *incontinencia* constituye la molestia más frecuente derivada de un orificio ureteral ectópico, ya que la orina que fluye desde el orificio no entra en la vejiga, sino que gotea constantemente desde la uretra en varones y la uretra o vagina en las mujeres.

La **ectopia ureteral** se produce cuando el uréter no desemboca en la parte posterior de la vejiga urinaria; en lugar de ello, es arrastrada caudalmente con el conducto mesonéfrico y se incorpora a la porción caudal de la parte vesicular del seno urogenital. Dado que esta parte del seno se convierte en la uretra prostática en varones y en la uretra en mujeres, resulta lógica la localización común de los orificios ureterales ectópicos. Cuando se forman dos uréteres en un lado (véase Figura 13-16), se abren generalmente a la vejiga urinaria (véase Figura 13-13*F*). En algunos varones, el uréter adicional es arrastrado en sentido caudal y drena en el cuello de la vejiga o en la parte prostática de la uretra.

Enfermedad renal quística

La *poliquistosis renal* es un trastorno autosómico recesivo (PaRAD) que se diagnostica en el nacimiento o en el útero con una ecografía. Ambos riñones contienen varios cientos de quistes pequeños (Figura 13-18*A*), que dan lugar a insuficiencia renal. La muerte del recién nacido se suele producir poco después de nacer; sin embargo, un número cada vez mayor de estos niños sobrevive gracias a la diálisis posnatal y el trasplante renal. La *nefropatía renal displásica multiquística* (NOMa) es consecuencia de la dismorfología durante el desarrollo del sistema renal (véase Figura 13-18*B*). La respuesta de los niños aquejados de NOMa es generalmente buena, ya que la enfermedad es unilateral en el 75% de los casos. En la NOMa se observan menos quistes que en la PaRAD y su tamaño oscila desde escasos milímetros hasta varios centímetros en el mismo riñón. Durante muchos años se ha creído que los quistes eran debidos a la falta de unión de los derivados del divertículo metanéfrico (yema ureteral) con los túbulos procedentes del mesodermo metanéfrico. En la actualidad se estima que las estructuras quísticas son dilataciones amplias de partes de las nefronas de otro modo continuas, especialmente las asas de la nefrona (asa de Henle). Se han relacionado con mutaciones génicas y señalización defectuosa.

Desarrollo de la vejiga urinaria

En el Capítulo 12 se describe la división de la cloaca por el **tabique urorrectal** (Figura 13-19*A*) en un recto dorsal y un seno urogenital ventral. Con fines descriptivos, el **seno urogenital** se divide en tres partes (véase Figura 13-19*C*):

- una *parte vesical* craneal que constituye la mayoría de la vejiga y se continúa con la alantoides





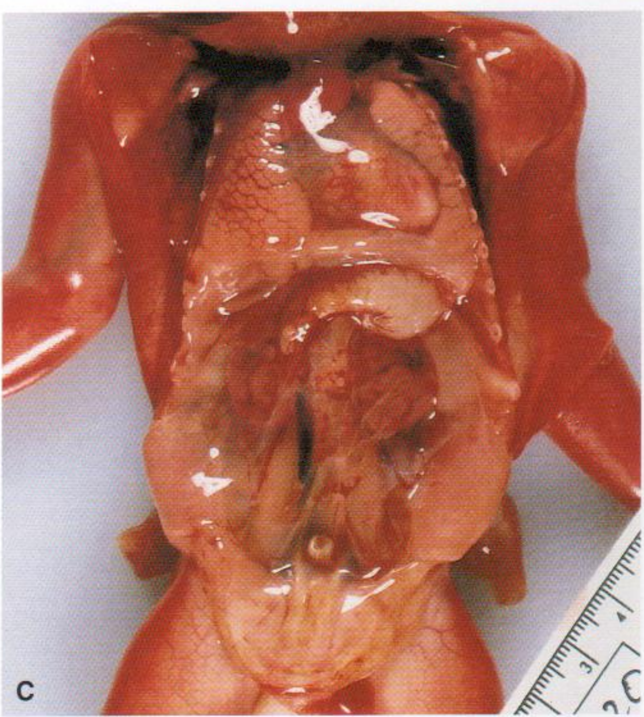


Figura 13 - 12. Ecografía de un feto con agenesia renal unilateral. *A,* Estudio transversal a nivel de la región lumbar de la columna vertebral o raquis (Sp) que muestra el riñón derecho (RD) pero no el izquierdo. *B,* Ecografía transversal a un nivel ligeramente más alto en el que se observa la glándula suprarrenal izquierda *(entre los cursores)* dentro de la fosa renal izquierda. (Tomado de Mahony BS: Ultrasound evaluation of the fetal genitourinary system. *En* Callen PW [ed.]: *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology,* 3.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1994.) *C,* Agenesia renal bilateral. Observe las glándulas suprarrenales prominentes. Feto varón de 19,5 semanas de desarrollo. (Cortesía del Dr. D. K. Kalousek, Department of Pathology, University of British Columbia, Children's Hospital, Vancouver, B.C., Canadá.)

- una *parte pélvica* media que se convierte en la porción prostática de la uretra en varones y en toda la uretra en mujeres.
- una *parte fálica* caudal que crece hacia el tubérculo genital

La vejiga se desarrolla fundamentalmente a partir de la parte vesical de dicho seno, pero la región del trígono deriva de los extremos caudales de los conductos mesonéfricos (véase Figura 13-19*A*). El epitelio de la vejiga procede del endodermo de la parte vesical del seno urogenital. El resto de las capas de su pared se forman a partir del mesénquima esplácnico adyacente. Inicialmente, la vejiga se continúa con la **alantoides,** una estructura vestigial (véase Figura 13-19*C*) que enseguida se constriñe y se convierte en un grueso cordón fibroso, el **uraco.** Se extiende desde el vértice de la vejiga hasta el ombligo (véanse Figuras 13-19*G* y 13-20). En el adulto, el uraco está representado por el *ligamento umbilical medio.* A medida que la vejiga aumenta de tamaño, se incorporan las porciones distales de los conductos mesonéfricos a su pared dorsal (véase Figura 13-19*B* a *H*). Estos conductos participan en la formación del tejido conjuntivo del *trígono de la vejiga,* pero el epitelio de toda ella deriva del endodermo del seno urogenital. Conforme se absorben los conductos mesonéfricos, los uréteres se abren por separado en la vejiga urinaria (véase Figura 13-19*C* a *H*). Debido en parte a la tracción ejercida por los riñones durante su «ascenso», los orificios de los uréteres se mueven superolateralmente y los uréteres entran en sentido oblicuo a través de la base de la vejiga. Los orificios de los conductos mesonéfricos se acercan entre sí y penetran en la parte prostática de la uretra a medida que sus extremos caudales

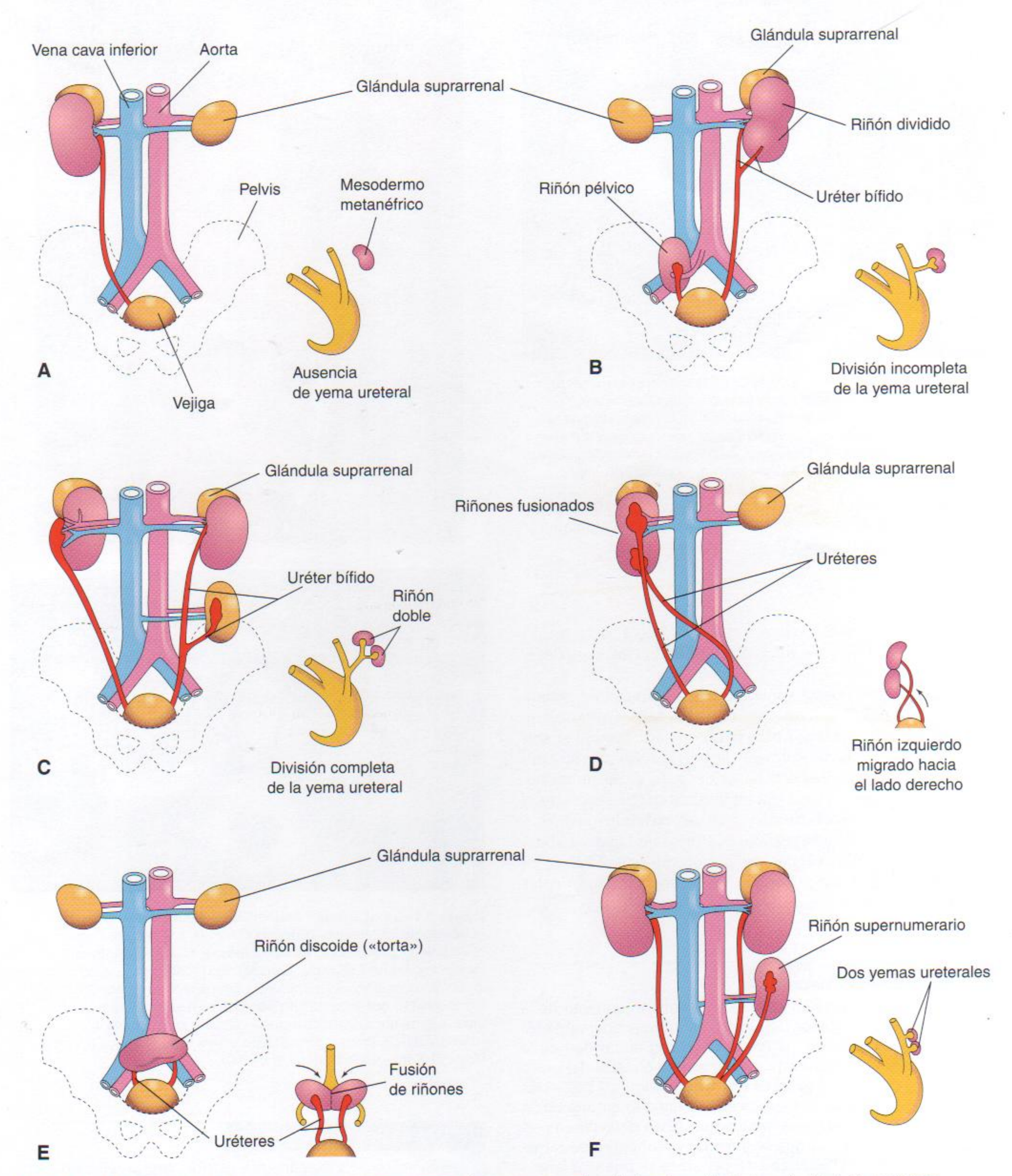


Figura 13 - 13. Dibujos de diversas anomalías del aparato urinario. El esquema pequeño, a la derecha y debajo de cada dibujo, ilustra la base embriológica probable de la anomalía. *A,* Agenesia renal unilateral. *B,* Lado derecho, riñón pélvico; lado izquierdo, riñón dividido con un uréter bífido. *C,* Lado derecho, rotación defectuosa del riñón; lado izquierdo, uréter bífido y riñón supernumerario. *D,* Ectopia renal cruzada. El riñón izquierdo pasó hacia el lado derecho y se fusionó con el riñón de ese lado. *E,* Riñón discoide debido a la fusión de los riñones mientras se hallaban en la pelvis. *F;* Riñón izquierdo supernumerario consecuencia del desarrollo de dos yemas ureterales.

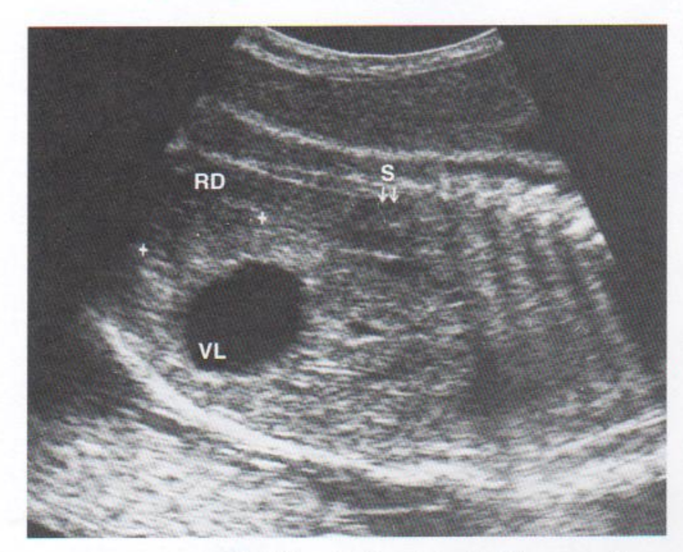


Figura 13 - 14. Ecografía de la pelvis de un feto a las 31 semanas de gestación (29 semanas después de la fecundación). Obsérvese la posición anómala baja del riñón derecho (RD) en la proximidad de la vejiga (VL). Este riñón pélvico se debió a su falta de «ascenso» durante las semanas sexta a novena. Obsérvese, asimismo, la localización normal de la glándula suprarrenal (S), que se desarrolla separada del riñón. Cuando los riñones «ascienden» hacia el abdomen, las glándulas suprarrenales se hallan en sus polos superiores. (Cortesía del Dr. Lyndon M. Hill, Director of Ultrasound, Magee-Women's Hospital, Pittsburgh, Pennsylvania, EE.UU.)

se convierten en los *conductos eyaculadores.* Los extremos distales de los conductos mesonéfricos de las mujeres degeneran.

Incluso cuando está vacía, la vejiga urinaria de lactantes y niños se encuentra en el abdomen. Este órgano comienza a introducirse en la pelvis mayor hacia los seis años de edad, pero no entra en la pelvis menor y se convierte en un órgano pélvico hasta después de la pubertad. El vértice de la vejiga urinaria en adultos se continúa con el **ligamento umbilical medio,** que se extiende posteriormente a lo largo de la superficie posterior de la pared abdominal anterior. *El ligamento umbilical medio se halla entre los ligamentos umbilicales mediales,* los restos fibrosos de las arterias umbilicales (véase Capítulo 14).

Anomalías del uraco

Por lo general, en los lactantes se mantiene un resto de la luz de la parte inferior del uraco; en aproximadamente un 50% de los casos, la luz es continua con la cavidad de la vejiga. Los remanentes del revestimiento epitelial del uraco pueden dar lugar a **quistes del uraco** (Figura 13-21*A*). Es posible observar quistes de pequeño tamaño en una tercera parte de los cadáveres, pero no se suelen detectar en personas vivas a menos que se infecten y aumenten de tamaño. El extremo inferior abierto del uraco se puede dilatar y formar un **seno uracal** que se abre a la vejiga. La luz de la parte superior del uraco también puede quedar abierta y formar un seno uracal que se abre al ombligo (véase Figura 13-21*B*). En contadas ocasiones se mantiene abierta la totalidad del uraco, lo que origina una **fístula uracal** que permite la salida de orina por el orificio umbilical (véase Figura 13-21*C*).



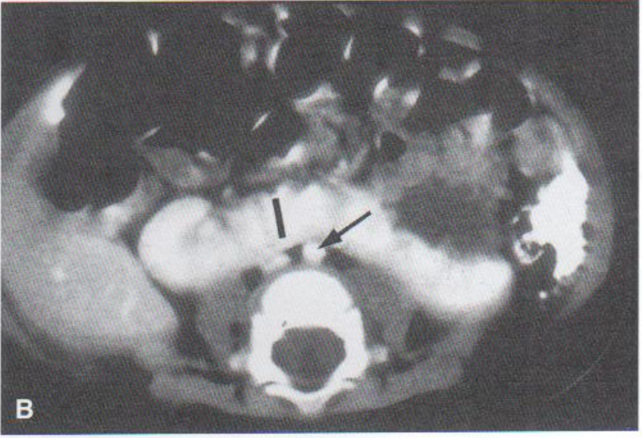


Figura 13 - 15. *A,* Imagen de un riñón en herradura de un feto femenino de 13 semanas. (Cortesía del Dr. D. K. Kalousek, Department of Pathology, University of British Columbia, Children's Hospital, Vancouver, British Columbia, Canadá). *B,* TC con contraste del abdomen de un niño con riñón en herradura. Obsérvese el istmo (vascular) de tejido renal (I) que conecta los riñones derecho e izquierdo inmediatamente delante de la aorta *(flecha)* y la vena cava inferior. (Cortesía del Dr. Prem S. Sahni, Department of Radiology, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

Megavejiga congénita

Una vejiga patológicamente grande, **megavejiga** o megalovejiga, puede ser consecuencia de un trastorno congénito del divertículo metanéfrico (yema ureteral), que se puede asociar a la dilatación de la pelvis renal y cálices romos. La vejiga de gran tamaño puede deberse a unas válvulas uretrales posteriores (Figura 13-22). Este trastorno causa insuficiencia renal absoluta e hipoplasia pulmonar mortal, a no ser que se efectúe un tratamiento intrauterino.

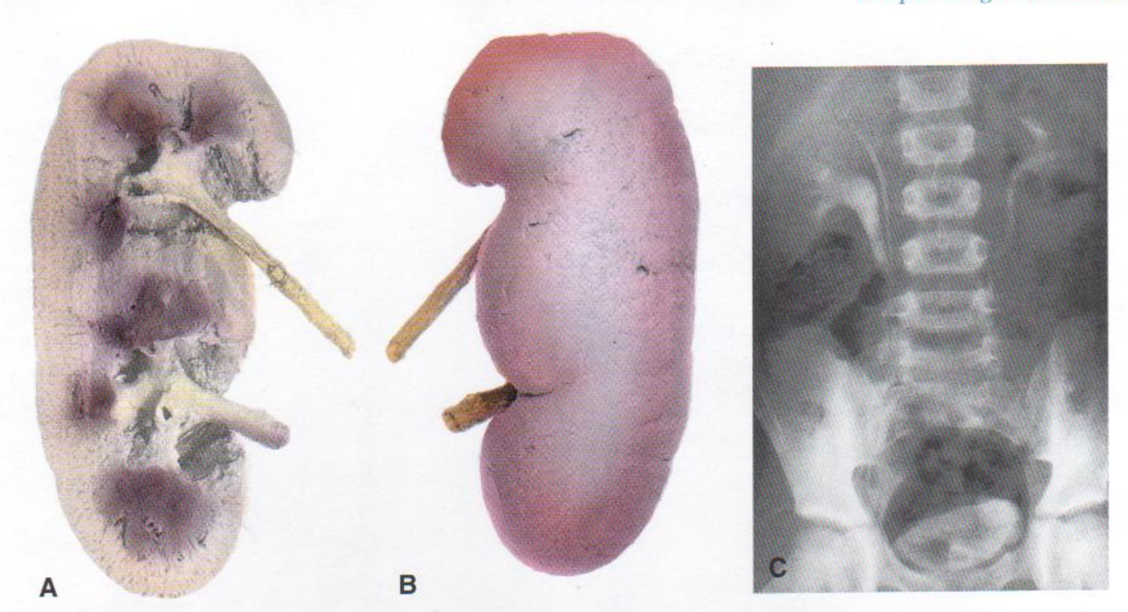


Figura 13 - 16. Fotografías de un riñón doble con dos uréteres y pelvis renales. Esta anomalía congénita se debe a la división incompleta del divertículo metanéfrico o yema ureteral. *A,* Corte longitudinal del riñón que muestra las dos pelvis renales y cálices. *B,* Cara anterior del riñón. *C,* Urografía intravenosa que muestra la duplicación del riñón y uréter derechos en un varón de 10 años de edad. Los extremos distales del uréter derecho están fusionados a nivel de la primera vértebra sacra. El riñón izquierdo es normal. (Cortesía del Dr. Prem S. Sahni, Department of Radiology, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

Extrofia de vejiga

Esta anomalía grave se produce aproximadamente en uno de cada 10.000 a 40.000 nacimientos. La extrofia de la vejiga (Figura 13-23) aparece principalmente en varones. Esta anomalía congénita se caracteriza por la exposición y *protrusión de la pared posterior de la vejiga.* El trígono de la vejiga y los orificios ureterales se encuentran expuestos y la orina gotea intermitentemente de la vejiga evertida. La extrofia completa de la vejiga se asocia a **epispadias** y separación amplia de los huesos púbicos. En algunos casos, el pene se divide en dos partes y las mitades del escroto se hallan muy separadas (véanse Figuras 13-23 y 13-24).

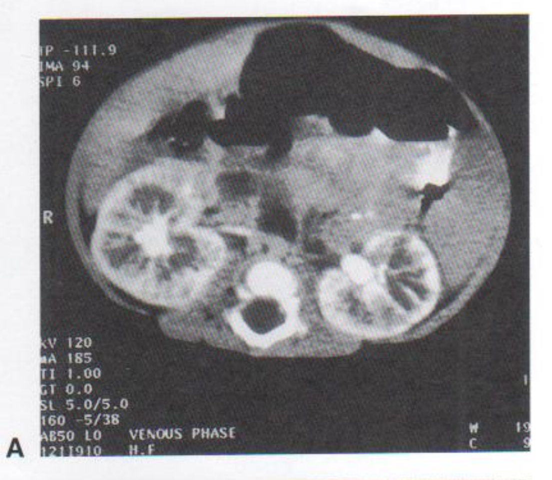






Figura 13 - 17. Uréter ectópico. Esta niña tenía un uréter ectópico que penetraba en el vestíbulo de la vagina cerca del orificio uretral externo. Se introdujo el catéter ureteral delgado con marcas transversales a través del orificio ureteral hacia el uréter ectópico. El patrón de micción de esta niña era normal y tenía goteo urinario constante. (Tomado de Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM [eds.]: *Nelson Textbook of Pediatrics,* 15.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1996.)

Figura 13 - 18. Poliquistosis renal. *A,* TC con contraste del abdomen de un varón de 5 meses con poliquistosis renal infantil (PaRAD). Obsérvese la atresia lineal (quistes) de los túbulos colectores. *B,* Ecografía del riñón izquierdo de un niño de 15 días que indica quistes múltiples no comunicados sin tejido renal (displasia renal multiquística unilateral). (Cortesía del Dr. Prem S. Sahni, Department of Radiology, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

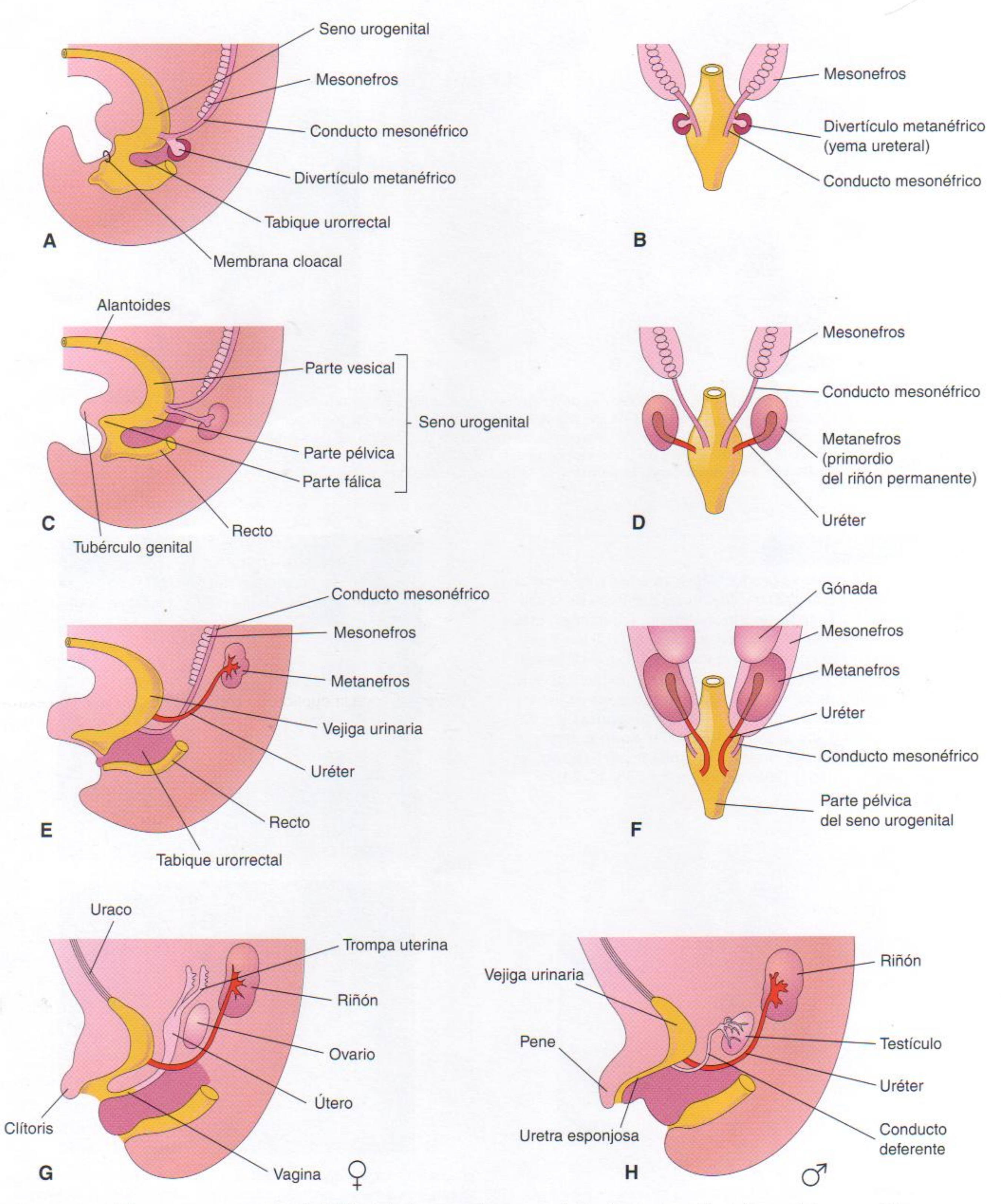


Figura 13 - 19. Diagramas que representan la división de la cloaca en el seno urogenital y el recto; absorción de los conductos mesonéfricos; desarrollo de la vejiga urinaria, la uretra y el uraco, y cambios en localización de los uréteres. *A,* Vista lateral de la mitad caudal de un embrión de cinco semanas. *B, D* y *F,* Vistas dorsales. *C, E, G* y *H,* Vistas laterales. Las etapas que se muestran en *G* y *H* se alcanzan hacia la duodécima semana.

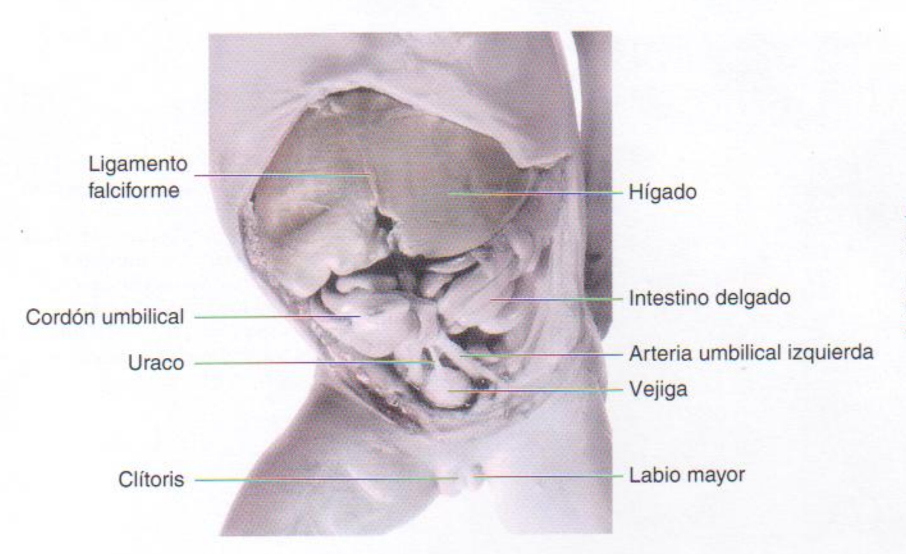
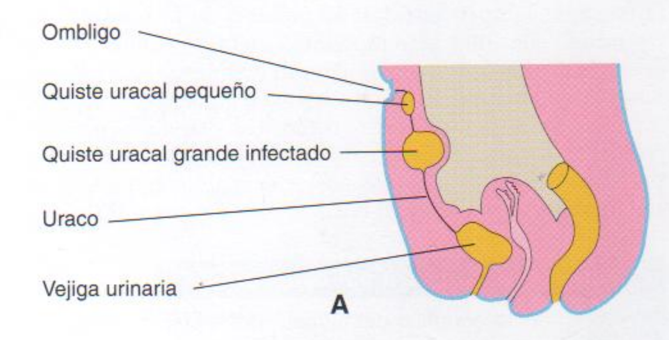
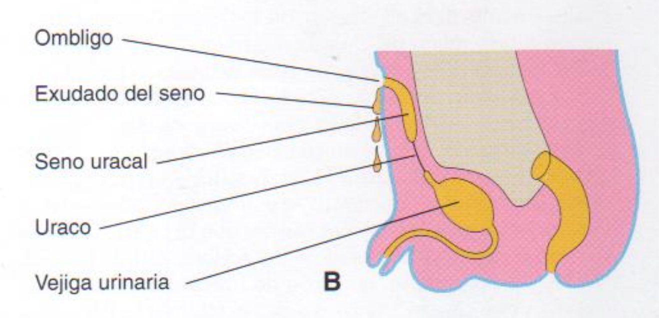


Figura 13-20. Fotografía de disección del abdomen y pelvis de un feto femenino de 18 semanas que señala la relación del uraco con la vejiga urinaria y las arterias umbilicales. Obsérvese que el clítoris es relativamente grande en esta fase.





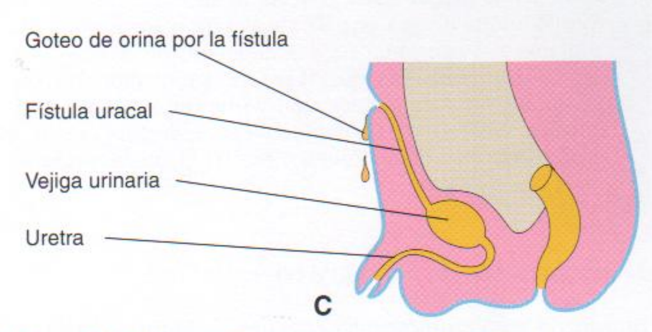


Figura 13-21. Diagramas que muestran anomalías del uraco. *A,* Quistes del uraco. El lugar más común se sitúa en el extremo superior del uraco, inmediatamente por debajo del ombligo. *B,* Se ilustran dos tipos de senos del uraco: uno desemboca en la vejiga, el otro se abre en el ombligo. *C,* Uraco pemeable o fístula uracal que conecta la vejiga y el ombligo.

La extrofia de la vejiga se debe al cierre medial incompleto de la parte inferior de la pared abdominal anterior (véase Figura 13-24). Este defecto afecta a la pared anterior de la vejiga urinaria. La anomalía es consecuencia de la ausencia de migración de las células mesenquimatosas entre el ectodermo abdominal y la cloaca a lo largo de la cuarta semana (véase Figura 13-24*B* y *C*). De este modo, faltan las partes inferiores de los músculos rectos y los músculos oblicuos externos e internos y los transversales abdominales son defectuosos. No se forma ningún músculo ni tejido conjuntivo en la pared abdominal anterior por encima de la vejiga urinaria. Posteriormente, la fina epidermis y la pared anterior de la vejiga se rompen, originando una amplia comunicación entre el exterior y la mucosa de la vejiga. Existen numerosas variantes de extrofia de vejiga, desde la presencia de un tabique intravesical hasta la duplicación completa de la vejiga, con extrofia de una o ambas vejigas.

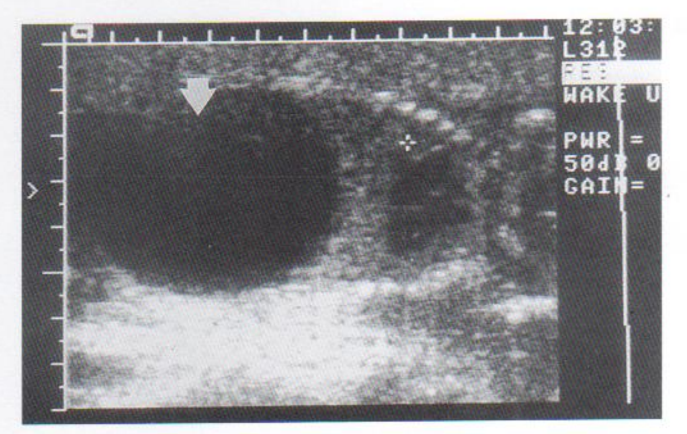


Figura 13-22. Ecografía de un feto masculino de 18 semanas de edad con megavejiga (vejiga aumentada) por válvulas uretrales posteriores. La cruz está situada en el cuarto espacio intercostal, a cuyo nivel el diafragma se ha elevado debido a esta vejiga fetal *(flecha)* muy grande (negro = orina). Las consecuencias de esta presentación son insuficiencia renal absoluta e hipoplasia pulmonar mortal, a menos que se lleve a cabo el tratamiento intrauterino. En este caso, el feto sobrevivió gracias a la introducción en su vejiga de un catéter en cola de cerdo, que permitió drenar la orina hacia la cavidad amniótica. (Cortesía del Dr. C. R. Harman, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, Women's Hospital and University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

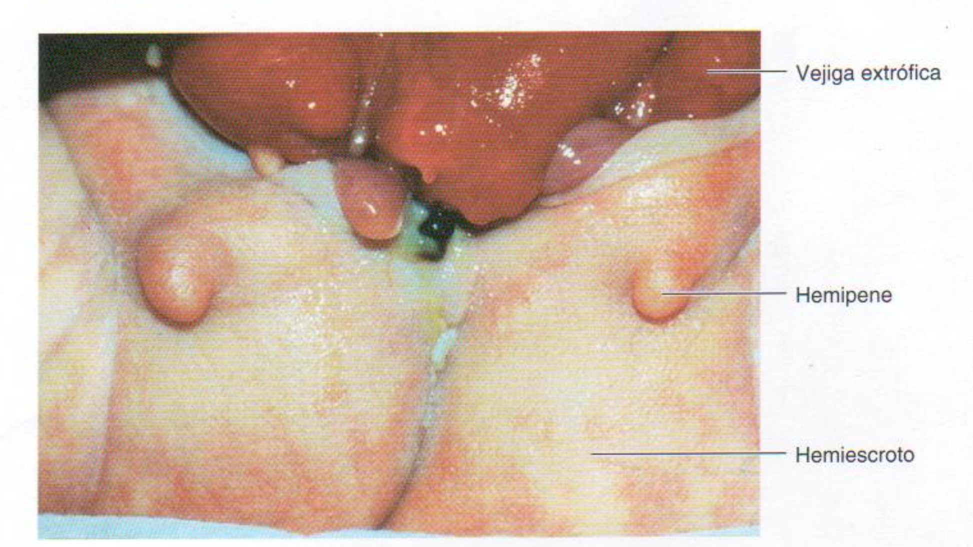


Figura 13 - 23. Extrofia de la vejiga en un lactante varón. Se observa la mucosa vesical y las mitades del pene y el escroto están muy separadas. (Cortesía del Dr. A. E. Chudley, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children´s Hospital and University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

Desarrollo de la uretra

El epitelio de casi toda la uretra masculina y de toda la uretra femenina deriva del endodermo del seno urogenital (véanse Figuras 13-19*E* y *H* y 13-25). La porción distal de la uretra en el glande del pene se origina en un cordón sólido de células ectodérmicas que crece desde el vértice del glande y se une al resto de la uretra esponjosa (Figura 13-25*A* a *C*); por consiguiente, el epitelio de la parte terminal de la uretra proviene del ectodermo de superficie. El tejido conjuntivo y el músculo liso de la uretra de ambos sexos deriva del mesénquima esplácnico.

Desarrollo de las glándulas suprarrenales

Los orígenes de la corteza y la médula de las glándulas suprarrenales (adrenales) son distintos (Figura 13-26). La **corteza** se desarrolla a partir del **mesodermo,** mientras que la **médula** se diferencia a partir de **células de la cresta neural.** La corteza se esboza por primera vez a lo largo de la sexta semana por una agregación de células mesenquimatosas en cada lado, entre la raíz del mesenterio dorsal y las gónadas en desarrollo (véase Figura 13-28*C*). Las células que constituyen la *corteza fetal* derivan del mesotelio que recubre la pared abdominal posterior. Las células que forman la *médula* provienen de un *ganglio simpático* adyacente, que proviene de células de la cresta neural. Inicialmente, estas células forman una masa medial a la corteza fetal (véase Figura 13-26*B*). A medida que son rodeadas por dicha corteza, estas células se diferencian en las *células secretoras* de la médula suprarrenal. Posteriormente surgen más células mesenquimatosas a partir del mesotelio que engloban a la corteza fetal. Estas células dan lugar a la corteza permanente (Figura 13-26*C*). La diferenciación de las zonas corticales suprarrenales características comienza a finales del período fetal. La *zona glomerulosa* y la *zona fascicular* están presentes en el nacimiento, pero la *zona reticular* no se puede reconocer hasta finales del tercer año de vida (véase Figura 13-26*H*). Las glándulas suprarrenales del feto humano son entre 10 y 20 veces mayores que las glándulas adultas con relación al peso corporal y su tamaño es grande en comparación con los riñones (véanse Figuras 13-3 y 13-8). El gran tamaño de las glándulas se debe al gran tamaño de la corteza fetal. El tamaño de la médula suprarrenal continúa siendo relativamente pequeño hasta después del nacimiento. Las glándulas suprarrenales disminuyen rápidamente de tamaño a medida que la corteza fetal involuciona durante el primer año. Las glándulas pierden alrededor de una tercera parte de su peso a lo largo de las primeras dos a tres semanas posteriores al nacimiento y no recuperan su peso original hasta finales del segundo año.

Hiperplasia suprarrenal congénita

Un aumento anómalo del número de células de la corteza suprarrenal comporta una producción excesiva de andrógenos durante el período fetal. En mujeres, esta anomalía causa habitualmente masculinización de los genitales externos y aumento de tamaño del clítoris (véase Figura 13-27). Los lactantes varones afectados tienen unos genitales externos normales y pueden no ser detectados durante la etapa inicial de la lactancia. Al final de la infancia de ambos sexos, el exceso de andrógenos origina un crecimiento rápido y la aceleración de la maduración esquelética. El **síndrome adrenogenital** asociado a la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) tiene diversas manifestaciones clínicas que se pueden relacionar con deficiencias enzimáticas de la biosíntesis de cortisol. La HSC comprende un conjunto de trastornos autosómicos recesivos que causan virilización de los fetos femeninos. Esta anomalía se debe a una mutación determinada genéticamente en el gen de 21-hidroxilasa de los esteroides citocromo P450 que origina una deficiencia de enzimas corticales suprarrenales necesarias para la biosíntesis de diversas hormonas esteroideas. La reducida producción hormonal produce un aumento de la liberación de hormona adrenocorticotropa (ACTH), que origina hiperplasia suprarrenal e hiperproducción de andrógenos por las glándulas suprarrenales hiperplásicas.

Desarrollo del aparato genital

Aunque el sexo cromosómico y genético de un embrión se determina en el momento de la fecundación según el tipo de espermatozoide que fecunde el óvulo (véase Capítulo 2), el desarrollo de las características morfológicas masculinas y femeninas no comienza hasta la séptima semana. Los aparatos genitales iniciales de ambos sexos son similares;

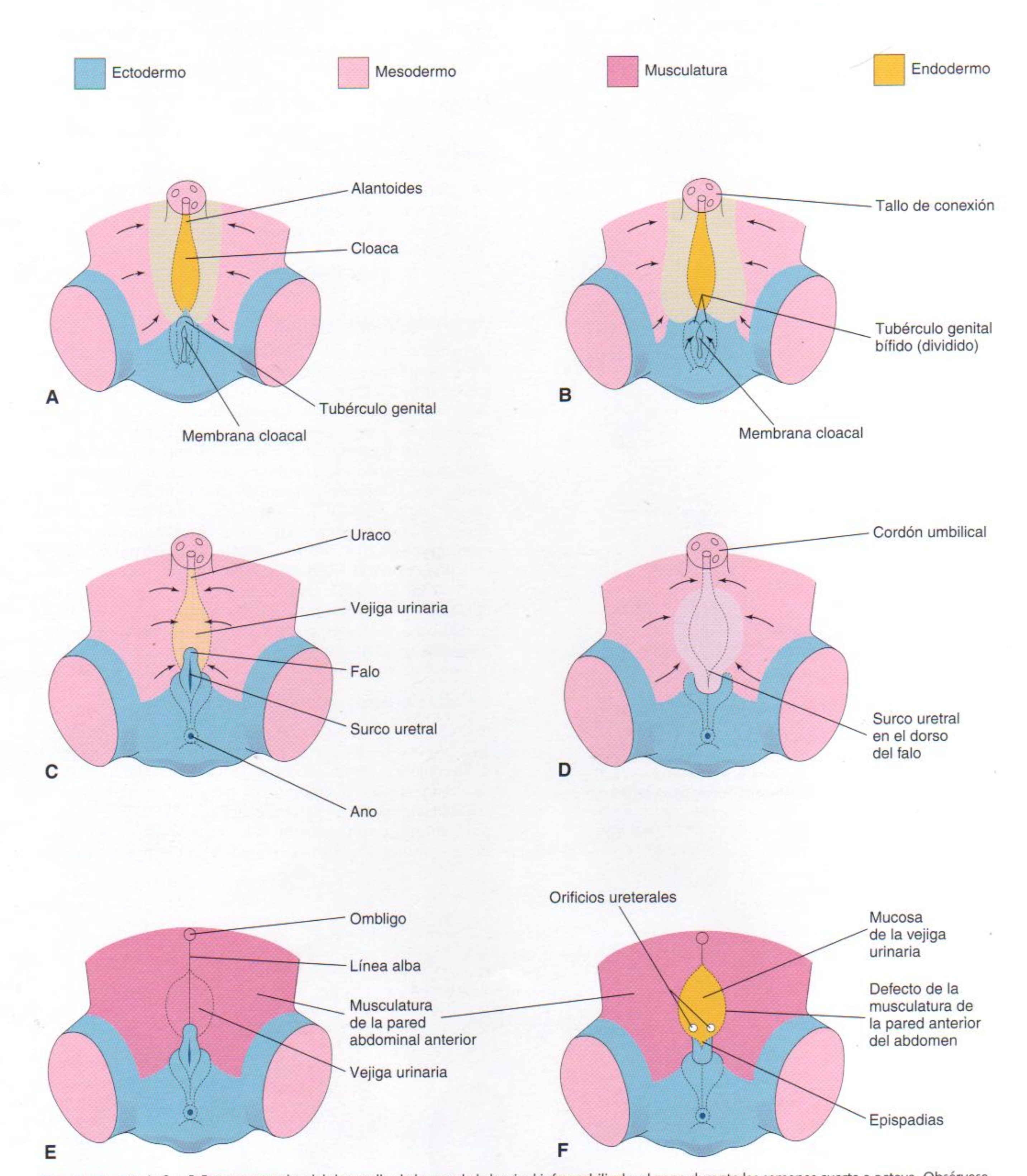
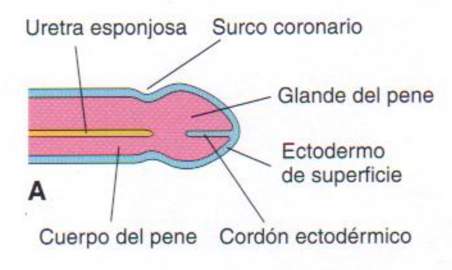
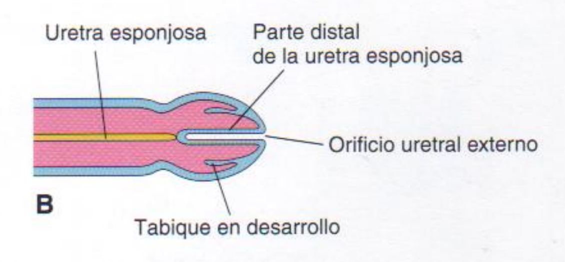


Figura 13 - 24. *A, C,* y *E,* Etapas normales del desarrollo de la pared abdominal infraumbilical y el pene durante las semanas cuarta a octava. Obsérvese que el mesodermo y posteriormente el músculo refuerzan el ectodermo de la pared abdominal anterior en desarrollo. *B, D* y *F,* Probables etapas de la formación de la extrofia de vejiga y el epispadias. En *B* y *D,* obsérvese que el mesénquima (tejido conjuntivo embrionario), que procede del mesodermo, no se extiende hacia la pared anterior del abdomen hasta la vejiga urinaria. Obsérvese, asimismo, que el tubérculo genital se localiza en sentido más caudal de lo habitual y que se ha formado el surco uretral en la superficie dorsal del pene. En *F,* se han roto el ectodermo superficial y la pared anterior de endodermo vesical, lo que comportó la exposición de la pared posterior de la vejiga. Obsérvese que la musculatura de la pared abdominal anterior se encuentra a ambos lados del defecto. (Basado en Patten BM, Barry A: The genesis of exstrophy of the bladder and epispadias. *Am J Anat* 90:35, 1952.)





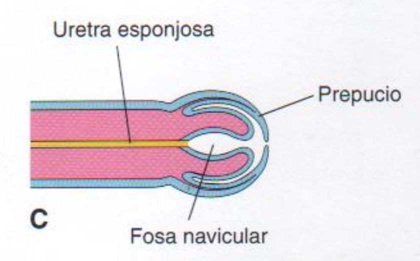


Figura 13 - 25. Esquema de cortes longitudinales del pene en desarrollo que ilustran la formación del prepucio y parte distal de la uretra esponjosa. *A,* 11 semanas. *B,* 12 semanas. *C,* 14 semanas. El epitelio de la uretra esponjosa tiene un origen doble; la mayor parte deriva del endodermo de la porción fálica del seno urogenital. La parte distal de la uretra, que reviste la fosa navicular, proviene del ectodermo superficial.

por tanto, el período inicial de desarrollo genital se denomina *estadio indiferente del desarrollo sexual.*

Desarrollo de las gónadas

Las gónadas (testículos y ovarios) proceden de tres orígenes (Figura 13-28):

- el *mesotelio* (epitelio mesodérmico) que reviste la pared abdominal posterior
- el *mesénquima* subyacente (tejido conjuntivo embrionario)
- las *células germinales primitivas*

Gónadas indiferenciadas

Las etapas iniciales de desarrollo gonadal tienen lugar durante la quinta semana, momento en el que se forma un área engrosada de mesotelio en el lado medial del mesonefros (véase Figura 13-28). La proliferación de este epitelio y mesénquima subyacente produce un abultamiento en el lado medial del mesonefros, la **cresta gonadal** (Figura 13-29). Enseguida crecen unos cordones epiteliales digitiformes, los **cordones gonadales,** hacia el mesénquima subyacente (véase Figura 13-28*D*). La gónada indiferenciada consta ahora de una *corteza* externa y una *médula* interna. En los embriones con una dotación cromosómica sexual XX, la corteza de la **gónada indiferenciada** se diferencia en un ovario y la médula sufre una regresión. En aquellos con una dotación XY, la médula da lugar a un testículo y la corteza involuciona, con excepción de los remanentes vestigiales (véase Tabla 13-1).

Células germinales primitivas

Estas células sexuales esféricas de gran tamaño son visibles a comienzos de la cuarta semana entre las células endodérmicas del saco vitelino cerca del origen de la alantoides (véase Figura 13-28*A*). Durante el plegamiento del embrión (véase Capítulo 5), la parte dorsal del saco vitelino se incorpora al embrión. Conforme esto ocurre, las células germinales primitivas migran a lo largo del mesenterio dorsal del

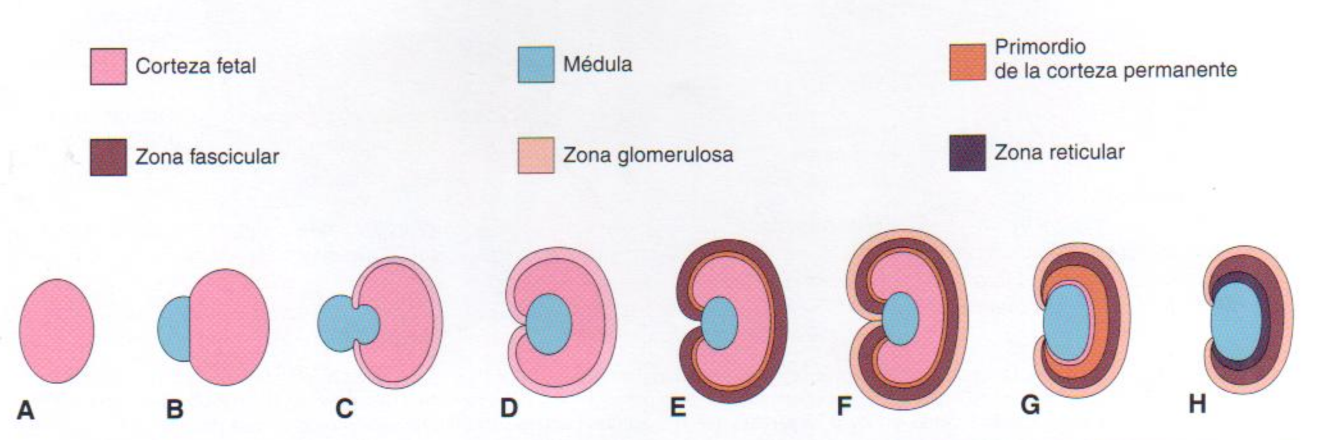


Figura 13 - 26. Representación esquemática del desarrollo de las glándulas suprarrenales. *A,* Seis semanas, muestra el primordio mesodérmico de la corteza fetal. *B,* Siete semanas, se observa la adición de células de la cresta neural. *C,* Ocho semanas, se indica la corteza fetal y la corteza permanente temprana que comienzan a encapsular la médula. *D* y *E,* Etapas avanzadas de encapsulación de la médula por la corteza. *F,* Recién nacido que muestra una corteza fetal y dos zonas de la corteza permanente. *G,* Un año, la corteza fetal casi ha desaparecido. *H,* Cuatro años, se muestra el patrón del adulto de las zonas corticales. Obsérvese que ha desaparecido la corteza fetal y que la glándula es más pequeña de lo que era al nacer *(F).*

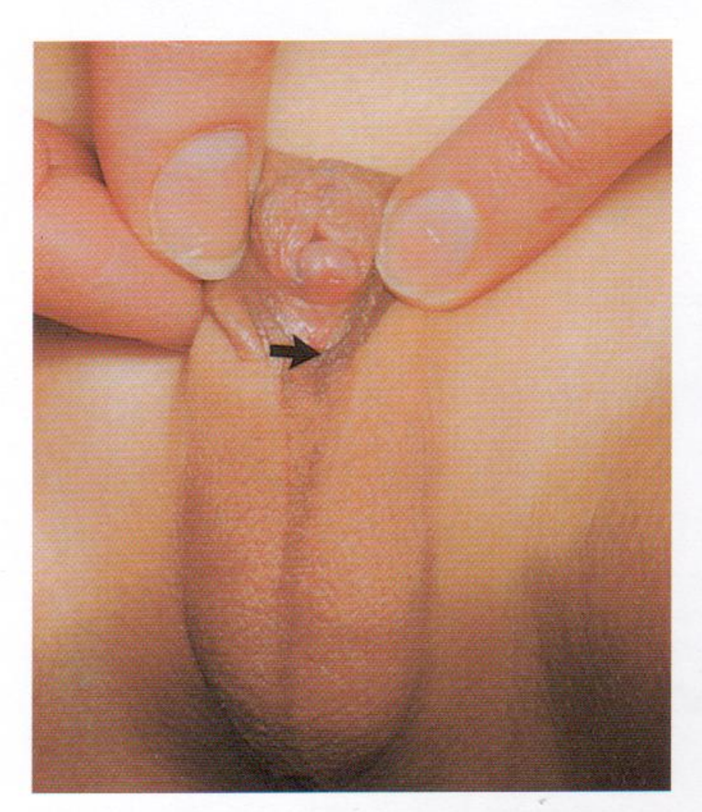


Figura 13 - 27. Genitales externos de una niña de seis años de edad que muestra un clítoris hipertrófico y labios mayores fusionados que han formado una estructura de tipo escroto. La flecha indica la abertura del seno urogenital. Esta masculinización extrema es consecuencia de una hiperplasia suprarrenal congénita (HSC). (Cortesía del Dr. Heather Dean, Department of Pediatric and Child Health, University of Manitoba, Winnipeg, Canadá.)

intestino posterior hacia las crestas gonadales (véase Figura 13-28*C*). A lo largo de la sexta semana, las células germinales primitivas penetran en el mesénquima subyacente y se incorporan a los *cordones gonadales* (véase Figura 13-28*D*).

Determinación sexual

El sexo cromosómico y sexual se establece en la fecundación y depende de si un espermatozoide X o Y fecunda al óvulo con un cromosoma X. El tipo de gónadas que se desarrollan se determina por el complejo cromosómico sexual del embrión (XX o XY). Antes de la séptima semana, las gónadas de ambos sexos poseen un aspecto idéntico y se denominan **gónadas indiferenciadas** (véanse Figuras 13-28*E* y 13-29). El desarrollo del fenotipo masculino requiere un cromosoma Y. En la región determinante del sexo del cromosoma Y se ha localizado el gen SRY que codifica un **factor determinante del testículo** (TDF). Son necesarios dos cromosomas X para el desarrollo del fenotipo femenino. Diversos genes y regiones del cromosoma X desempeñan funciones especiales en la determinación del sexo.

El cromosoma Y tiene un efecto determinante de testículos sobre la médula de la gónada indiferenciada. El TDF regulado por el cromosoma Y determina la diferenciación testicular (Figura 13-30). Bajo la influencia de este factor organizador, los *cordones gonadales* se diferencian en **cordones seminíferos** (primordios de los túbulos seminíferos). La ausencia de un cromosoma Y (es decir, un complemento cromosómico sexual XX) determina la formación de un ovario. Por consiguiente, el tipo de dotación cromosómica sexual establecida en la fecundación determina el tipo de gónada que surge a partir de la gónada indiferenciada. A continuación, el tipo de gónada presente determina el tipo de diferenciación sexual que ocurre en los conductos genitales y en los genitales externos. La **testosterona,** producida por los testículos fetales, determina el sexo masculino. La diferenciación sexual femenina primaria en el feto no depende de la producción hormonal; se produce incluso cuando no hay ovarios y aparentemente no se encuentra bajo control hormonal.

Dotaciones cromosómicas sexuales anómalas

En embriones con dotaciones cromosómicas sexuales anómalas, como XXX o XXY, el número de cromosomas X parece carecer de importancia en la determinación sexual. Cuando está presente un cromosoma Y normal, el embrión se desarrolla como varón. Si no existe ningún cromosoma Y, o está ausente la región determinante del testículo de dicho cromosoma, se produce el desarrollo femenino. La pérdida de un cromosoma X no parece interferir en la migración de las células germinales primitivas hacia las crestas gonadales, ya que se ha observado su presencia en las gónadas fetales de mujeres 45,X con síndrome de Turner. Sin embargo, son necesarios dos cromosomas X para dar lugar a un desarrollo ovárico completo.

Desarrollo de los testículos

Los embriones con un cromosoma Y suelen desarrollar testículos, un proceso inducido por una secuencia coordinada de genes. El gen SRY del TDF del brazo corto del cromosoma Y actúa como el interruptor que dirige la transformación de la gónada indiferenciada en un testículo. El TDF induce la condensación de los cordones gonadales, así como su expansión hacia la médula de la gónada indiferenciada, donde se ramifican y anastomosan para formar la **rete testis** (véase Figura 13-30). La conexión de los cordones gonadales o **cordones seminíferos** con el epitelio de superficie se pierde al formarse una cápsula fibrosa, la **túnica albugínea.** La formación de esta gruesa túnica es una característica típica del desarrollo testicular en el feto. De forma gradual, el testículo en desarrollo se separa del mesonefros en degeneración y se suspende de su propio mesenterio, el **mesorquio.** Los cordones seminíferos dan lugar a los túbulos seminíferos, túbulos rectos y rete testis.

Los **túbulos seminíferos** están separados por mesénquima que da lugar a las **células intersticiales** (de Leydig). Hacia la octava semana, estas células comienzan a secretar hormonas androgénicas, *testosterona* y *androstenodiona*, que inducen la diferenciación masculina de los conductos mesonéfricos y genitales externos. La producción de testosterona es estimulada por la **gonadotropina coriónica humana** (hCG), cuyas concentraciones alcanzan un máximo durante el período comprendido entre la semana octava y la duodécima. Además de testosterona, los testículos fetales fabrican una glicoproteína conocida como **hormona antimülleriana** (HAM) o *sustancia inhibidora mülleriana* (SIM). La HAM es producida por las células sustentaculares (de Sertoli) hasta la pubertad y a partir de entonces sus concentraciones se reducen. La HAM suprime el desarrollo de los conductos paramesonéfricos (müllerianos), que forman el útero y las trompas uterinas.

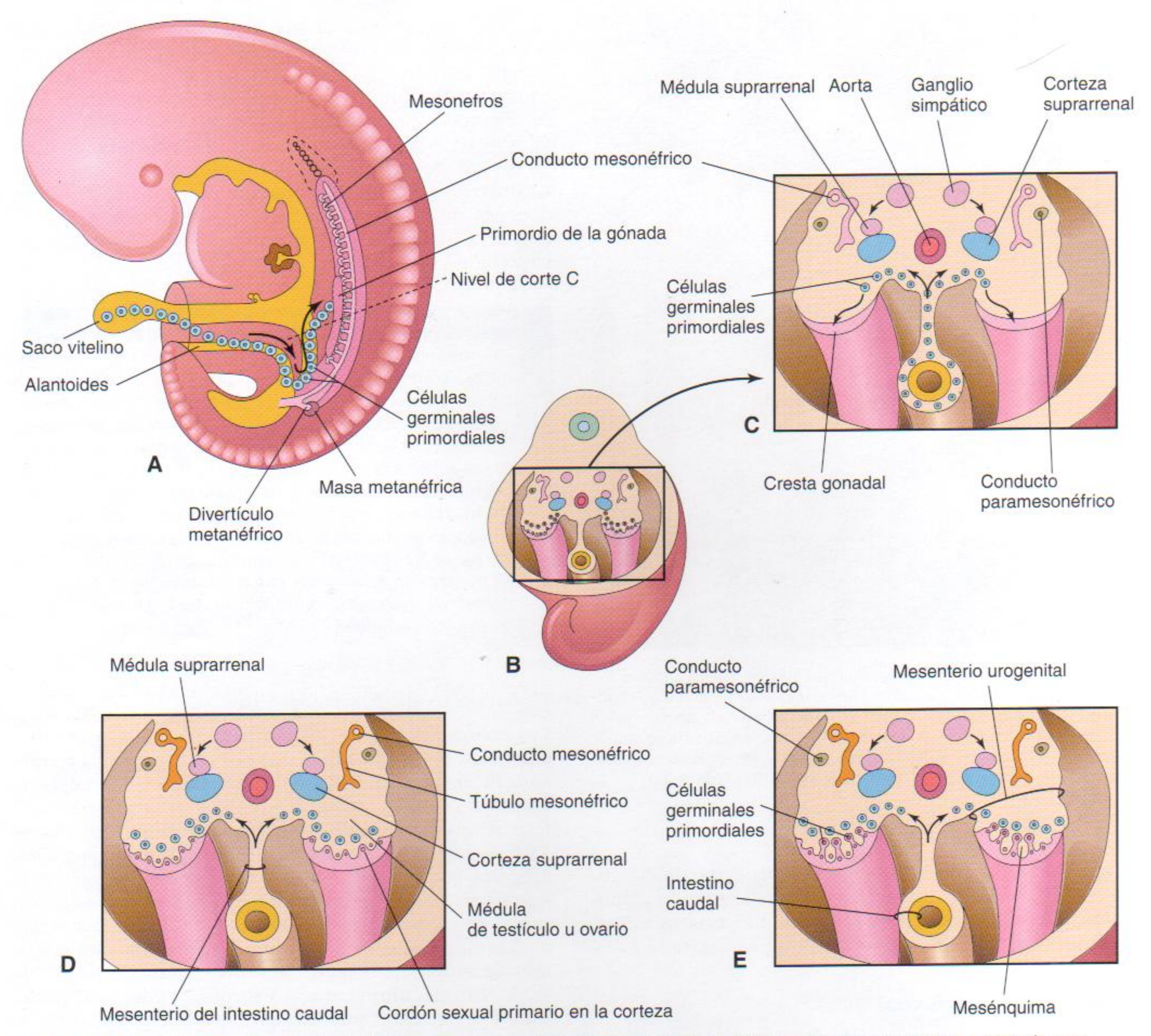


Figura 13 - 28. *A,* Diagrama de un embrión de cinco semanas que ilustra la migración de las células germinales primordiales a partir de saco vitelino hacia el embrión. *B,* Esquema tridimensional de la región caudal de un embrión de cinco semanas que indica la localización y extensión de las crestas gonadales. *C,* Corte transversal que muestra el primordio de las glándulas suprarrenales, las crestas gonadales y la migración de células germinales primitivas hacia las gónadas en desarrollo. *D,* Corte transversal de un embrión de seis semanas que muestra los cordones gonadales. *E,* Corte similar en una etapa posterior que ilustra las gónadas indiferentes y los conductos paramesonéfricos.

Los túbulos seminíferos se mantienen sólidos (es decir, sin luz) hasta la pubertad, momento en el cual comienza la formación de las luces. Las paredes de estos túbulos se componen de dos tipos de células (véase Figura 13-30):

- *células de Sertoli,* células de sostén derivadas del epitelio de superficie del testículo
- espermatogonias, células espermáticas primitivas derivadas de las células germinales primitivas

Las células de Sertoli constituyen casi todo el epitelio seminífero del testículo fetal (véanse Figuras 13-30 y 13-31*C*). Durante el desarrollo posterior, el epitelio de superficie de los testículos se aplana y forma el mesotelio en la superficie externa del testículo adulto. La **rete testis** se hace continua con 15 a 20 túbulos mesonéfricos que se transforman en los **conductillos eferentes** *(ductuli efferentes).* Estos conductillos se conectan al conducto mesonéfrico, que da lugar al **conducto del epidídimo** (véanse Figuras 13-30 y 13-32*A*).

Desarrollo de los ovarios

El desarrollo gonadal se produce con lentitud en los embriones femeninos. Los cromosomas X portan genes para el desarrollo ovárico y un gen autosómico parece estar también implicado en la organogenia ovárica. Desde el punto de vista histológico, no es posible identificar al ovario hasta

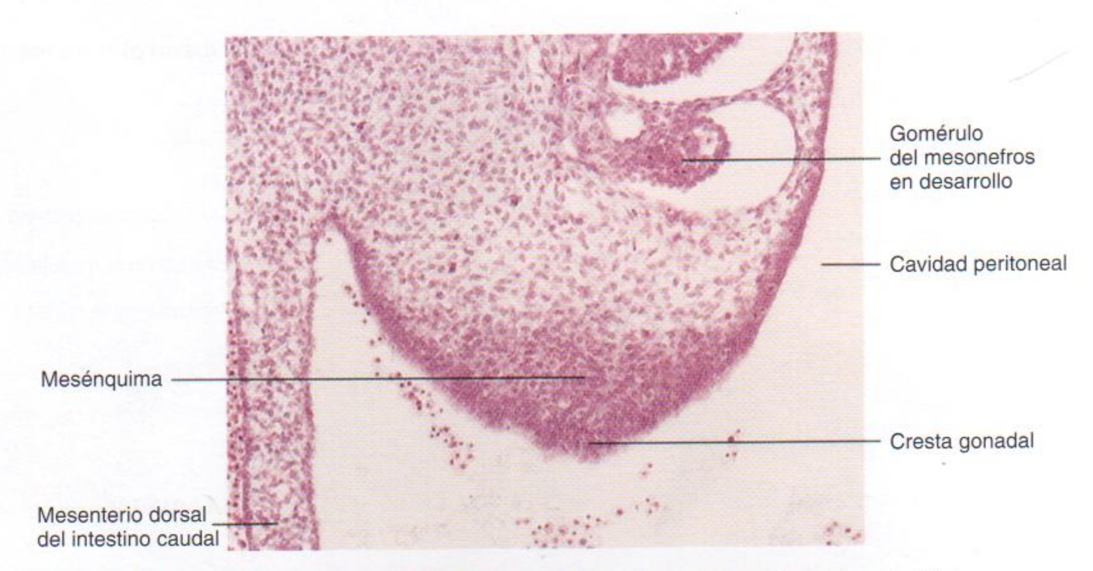


Figura 13 - 29. Microfotografía de un corte transversal del abdomen de un embrión en el estadio 16 de Carnegie, alrededor de 40 días, que muestra la cresta gonadal (genital) que dará lugar a un testículo o un ovario según el sexo genético del embrión. La mayor parte de la gónada en desarrollo está formada por mesénquima derivado del epitelio celómico del reborde gonadal. Las células redondas grandes de la gónada son células germinales primitivas. (Tomado de Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embryology.* 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2000.)

alrededor de la décima semana. Los **cordones gonadales** no se hacen prominentes, pero se extienden hacia la médula y forman una *red ovárica* rudimentaria. Normalmente, esta estructura y los cordones gonadales degeneran y desaparecen (véase Figura 13-30). Los **cordones corticales** se extienden desde el epitelio de superficie del ovario en desarrollo hacia el mesénquima subyacente durante el período fetal inicial. Este epitelio proviene del mesotelio. A medida que aumenta el tamaño de los cordones corticales, se incorporan a ellos las **células germinales primitivas.** Alrededor de las 16 semanas, dichos cordones comienzan a romperse en grupos celulares aislados, los **folículos primitivos,** cada uno de los cuales consta de una **ovogonia,** derivada de una célula germinal primitiva, rodeada de una monocapa de células foliculares aplanadas procedentes del epitelio de superficie (véase Figura 13-30). A lo largo de la vida fetal se producen mitosis activas en las ovogonias, lo que origina miles de folículos primitivos (véase Figura 13-31*D*).

Después del nacimiento no se forma ninguna ovogonia. Aunque muchas de ellas degeneran antes de nacer, los dos millones que permanecen aumentan de tamaño y se convierten en ovocitos primarios antes del nacimiento. A partir de entonces, el epitelio de superficie del ovario se aplana hasta dar lugar a una monocapa de células continuas con el mesotelio del peritoneo en el hilio ovárico. Este epitelio ovárico se denominaba previamente «epitelio germinal», un término poco adecuado ya que se sabe que las células germinales se diferencian a partir de las células germinales primitivas (véase Figura 13-30). El epitelio de superficie se separa de los folículos de la corteza por medio de una delgada cápsula fibrosa, la *túnica albugínea.* Conforme se separa del mesonefros en regresión, el ovario queda suspendido por su mesenterio: el **mesovario** (véase Figura 13-30).

Desarrollo de los conductos genitales

Tanto los embriones masculinos como los femeninos poseen dos pares de conductos genitales. Los conductos mesonéfricos (o wolffianos) desempeñan una función importante en el desarrollo del aparato reproductor masculino, mientras que los conductos paramesonéfricos (o müllerianos) lo hacen en el femenino. A lo largo de las semanas quinta y sexta, el aparato genital se halla en un **estado de indiferenciación** y están presentes ambos pares de conductos genitales.

Los **conductos mesonéfricos,** que drenan la orina de los riñones mesonéfricos, juegan un papel vital en el desarrollo del **aparato reproductor masculino** (véase Figura 13-32*A*). Bajo la influencia de la testosterona producida por los testículos fetales durante la octava semana, la porción proximal de cada conducto mesonéfrico se vuelve muy convoluta y forma el **epidídimo.** El resto de este conducto da lugar al **conducto deferente** y el **conducto eyaculador.** En los fetos femeninos, los conductos mesonéfricos desaparecen casi por completo y tan sólo se mantienen algunos remanentes no funcionales (véase Figura 13-32*B* y *C*; véase Tabla 13-1).

Los **conductos paramesonéfricos** se desarrollan lateralmente a las gónadas y conductos mesonéfricos (véase Figura 13-30) y poseen una función esencial en el desarrollo del **aparato reproductor femenino.** Estos conductos se forman a cada lado a partir de invaginaciones longitudinales del mesotelio en las caras laterales de los mesonefros. Los bordes de estos surcos paramesonéfricos se aproximan entre sí y fusionan para formar los conductos paramesonéfricos (véase Figura 13-28*C* y *E*). Los extremos craneales en forma de embudo de estos conductos se abren a la cavidad peritoneal (Figura 13-32*B* y *C*). Los conductos paramesonéfricos pasan caudalmente en paralelo a los conductos mesonéfricos, hasta que alcanzan la futura región pélvica del embrión, donde cruzan ventralmente a los conductos mesonéfricos, se acercan entre sí en el plano medio y se fusionan para dar lugar al **primordio uterovaginal** en forma de Y (Figura 13-33*A*). Esta estructura tubular se proyecta hacia la pared dorsal del seno urogenital y produce una elevación: el **tubérculo sinusal (mülleriano)** (véase Figura 13-33*B*).

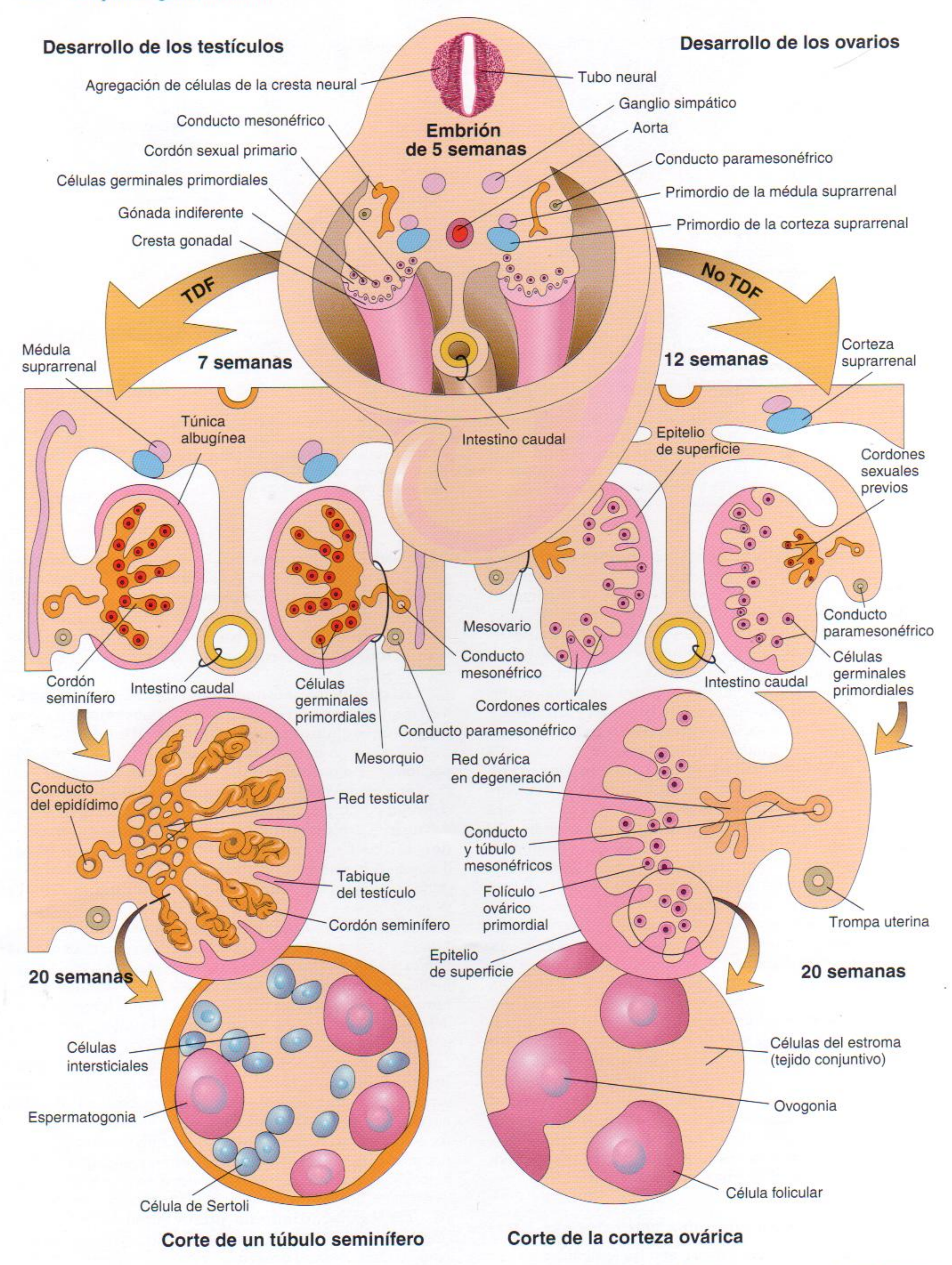


Figura 13 - 30. *Véase la leyenda en la página siguiente.*

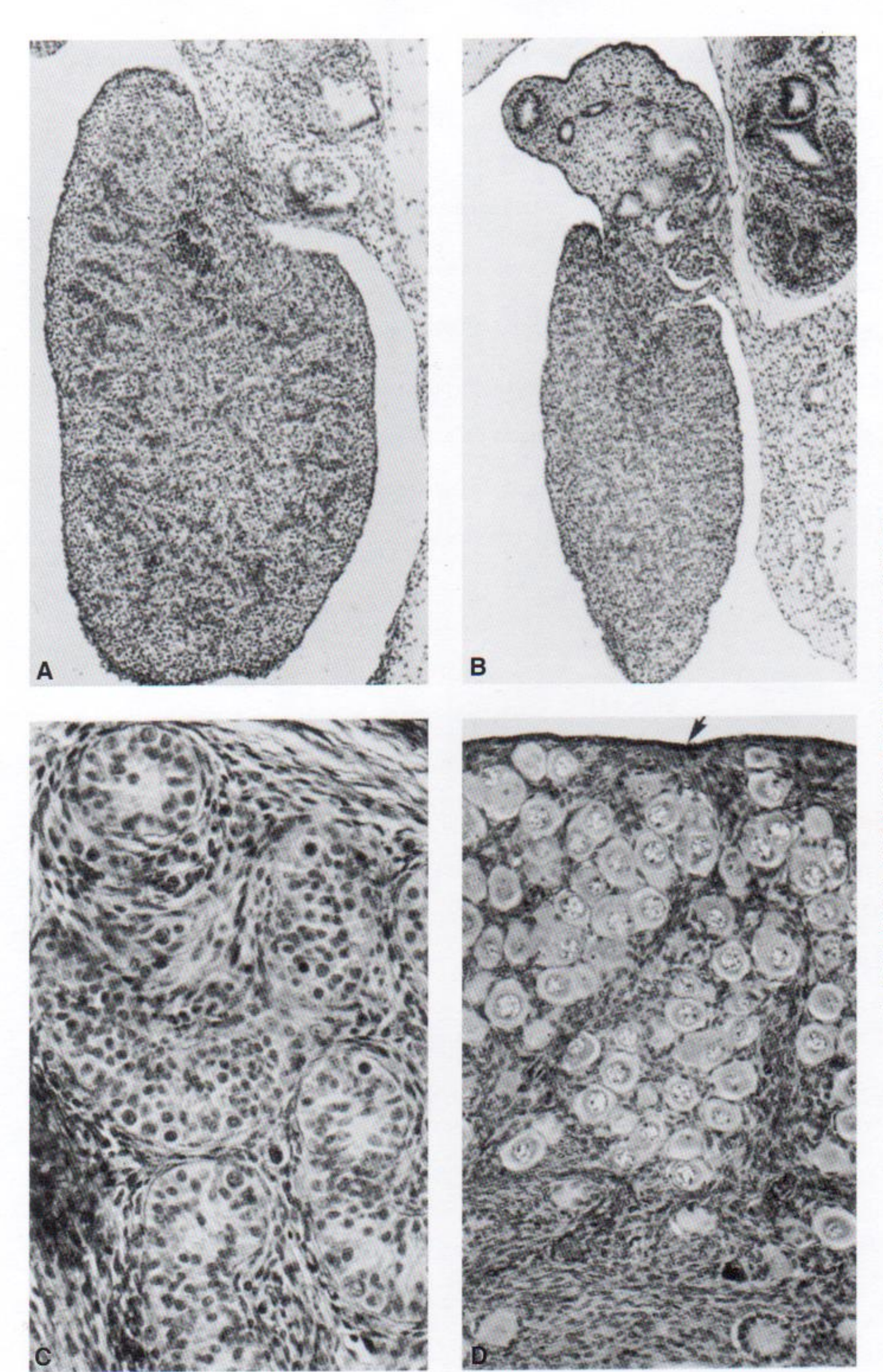
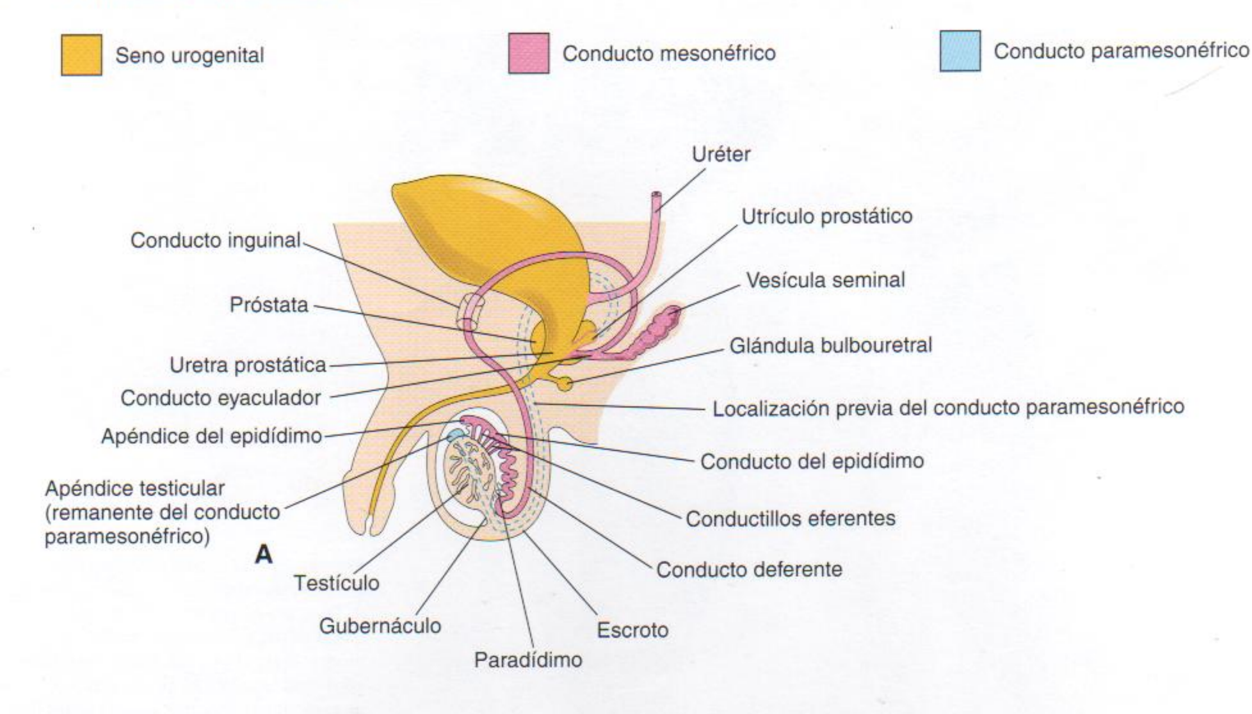
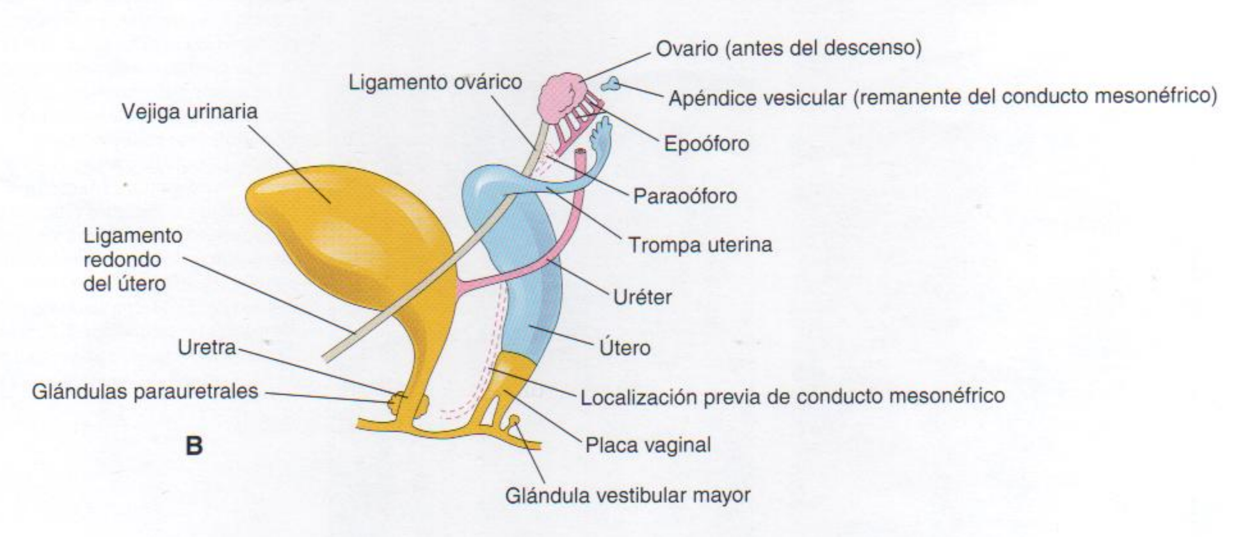


Figura 13 - 31. Cortes transversales de gónadas de embriones y fetos humanos. *A,* Testículo de un embrión de unos 43 días que muestra cordones seminíferos prominentes (×175). *B,* En un embrión de aproximadamente la misma edad se observa una gónada que cabe suponer es un ovario debido a la ausencia de cordones gonadales prominentes (×125). *C,* Corte de testículo de un feto prematuro de alrededor de 21 semanas que muestra túbulos seminíferos compuestos mayoritariamente por células de Sertoli. Son visibles algunas espermatogonias grandes (×475). *D,* Corte de un ovario de una niña de 14 días de edad que muestra numerosos folículos primordiales en la corteza, cada uno de los cuales contiene un ovocito primario. La flecha indica el epitelio superficial relativamente delgado del ovario (×275). (Tomado de van Wagenen G, Simpson ME: *Embriology of the Ovary and Testis. Homo sapiens and Macaca mulatta,* 1965. Cortesía de Yale University Press.)

Figura 13 - 30. Ilustraciones esquemáticas que muestran la diferenciación de las gónadas indiferentes de un embrión de cinco semanas *(arriba)* en ovarios o testículos. En el lado izquierdo se indica el desarrollo de los testículos que es consecuencia de los efectos del factor determinante del testículo (TDF) localizado en el cromosoma Y. Obsérvese que los cordones sexuales primarios se transforman en los cordones seminíferos, primordios de los túbulos seminíferos. Las porciones de los cordones sexuales que entran en la médula del testículo forman la red testicular. En el corte del testículo, abajo a la izquierda, obsérvense dos tipos de células: espermatogonias, derivadas de las células germinales primordiales, y células sustentaculares o de Sertoli procedentes del mesénquima. El lado derecho muestra el desarrollo de los ovarios en ausencia de TDF. Se han extendido los cordones corticales desde el epitelio de superficie de la gónada y las células germinales primordiales han penetrado en ellos. Se trata de los primordios de las ovogonias. Las células foliculares derivan del epitelio de superficie del ovario.





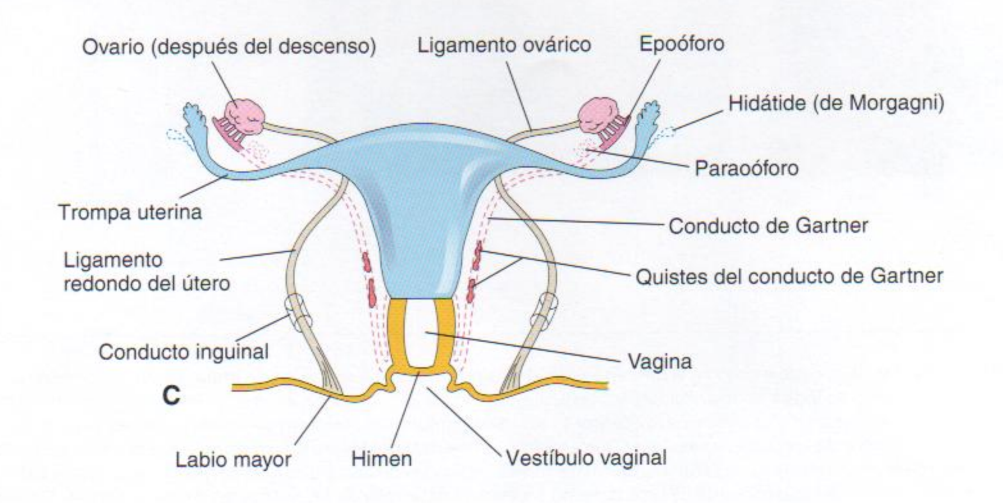


Figura 13 - 32. *Véase la leyenda en la página siguiente.*

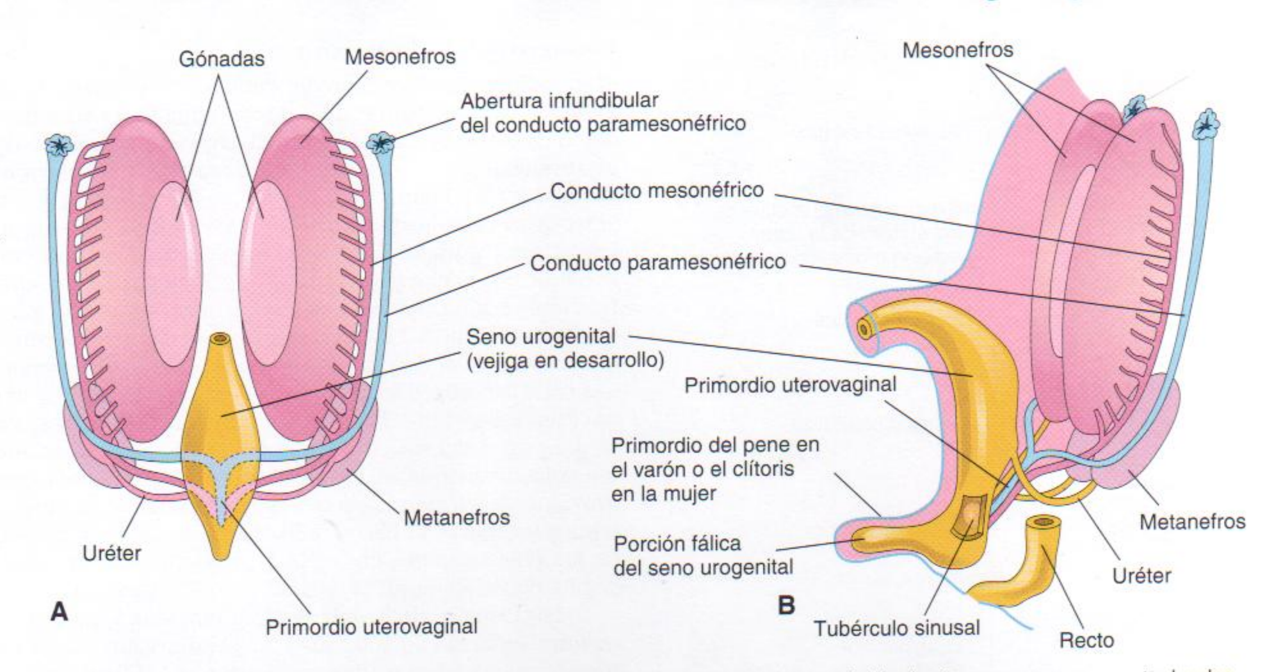


Figura 13 - 33. *A,* Esquema de una vista ventral de la pared abdominal posterior de un embrión de siete semanas que muestra los dos pares de conductos genitales presentes durante la etapa indiferente del desarrollo sexual. *B,* Vista lateral de un feto de nueve semanas que representa el tubérculo sinusal (tubérculo mülleriano) en la pared posterior del seno urogenital. En mujeres se convierte en el himen y en varones en el colículo seminal. El colículo es una parte elevada de la cresta uretral en la pared posterior de la uretra prostática.

Desarrollo de los conductos genitales y las glándulas masculinas

Los testículos fetales producen *hormonas masculinizantes* (como la testosterona) y una *sustancia inhibidora mülleriana* (SIM). Las células de Sertoli comienzan a producir SIM entre las semanas sexta y séptima. Las células intersticiales empiezan a producir testosterona a lo largo de la octava semana. La **testosterona,** cuya producción es estimulada por la hCG, estimula a los conductos mesonéfricos para formar los conductos genitales masculinos, mientras que el SIM origina la desaparición de los conductos paramesonéfricos por transformación epitelial-mesenquimatosa. A medida que degenera el mesonefros, se mantienen algunos túbulos mesonéfricos, que se transforman en **conductillos eferentes** (Figura 13-32*A*). Estos conductillos se abren hacia el conducto mesonéfrico, que se ha transformado en el **conducto del epidídimo** (L. *ductus epididymis*) en esta región. La parte distal al epidídimo del conducto mesonéfrico adquiere un recubrimiento grueso de músculo liso y se convierte en el **conducto deferente.** Una evaginación lateral del extremo caudal de cada conducto mesonéfrico da lugar a la **vesícula seminal.** Este par de glándulas produce una secreción que nutre a los espermatozoides. La parte del conducto mesonéfrico situada entre el conducto de esta glándula y la uretra se convierte en el **conducto eyaculador.**

Próstata. A partir de la parte prostática de la uretra crecen numerosas evaginaciones endodérmicas hacia el mesénquima circundante (Figura 13-34*A* a *C*). El epitelio glandular de la próstata se diferencia a partir de estas células endodérmicas y el mesénquima asociado da lugar al estroma denso y el músculo liso de la próstata.

Glándulas bulbouretrales. Estas estructuras en forma de guisante se desarrollan a partir de pares de evaginaciones procedentes de la parte esponjosa de la uretra (véase Figura 13-32*A*). Las fibras de músculo liso y el estroma se diferencian a partir del mesénquima adyacente. Las secreciones de estas glándulas participan en la formación del semen.

Desarrollo de los conductos genitales y las glándulas femeninas

En los embriones femeninos, los conductos mesonéfricos involucionan por ausencia de testosterona y los paramesonéfricos se desarrollan como consecuencia de la ausencia de SIM. El desarrollo sexual femenino no depende de la presencia de ovarios ni de hormonas. Los conductos paramesonéfricos constituyen casi todo el aparato genital femenino. Las **trompas uterinas** se desarrollan a partir de las porciones craneales no fusionadas de los conductos paramesonéfricos (véanse Figuras 13-32*B* y *C* y 13-33). Las porciones caudales fusionadas de dichos conductos forman el **primordio uterovaginal.** Como indica su propio nombre, esta estructura da lugar al útero y a la vagina (parte superior). El estroma endometrial y el miometrio derivan del mesénquima esplácnico.

Figura 13 - 32. Representación esquemática del desarrollo de los aparatos reproductores masculino y femenino a partir de conductos genitales y seno urogenital. También se muestran las estructuras vestigiales. *A,* Aparato reproductor de un varón recién nacido. *B,* Aparato reproductor femenino de un feto de 12 semanas. *C,* Aparato reproductor de una recién nacida.

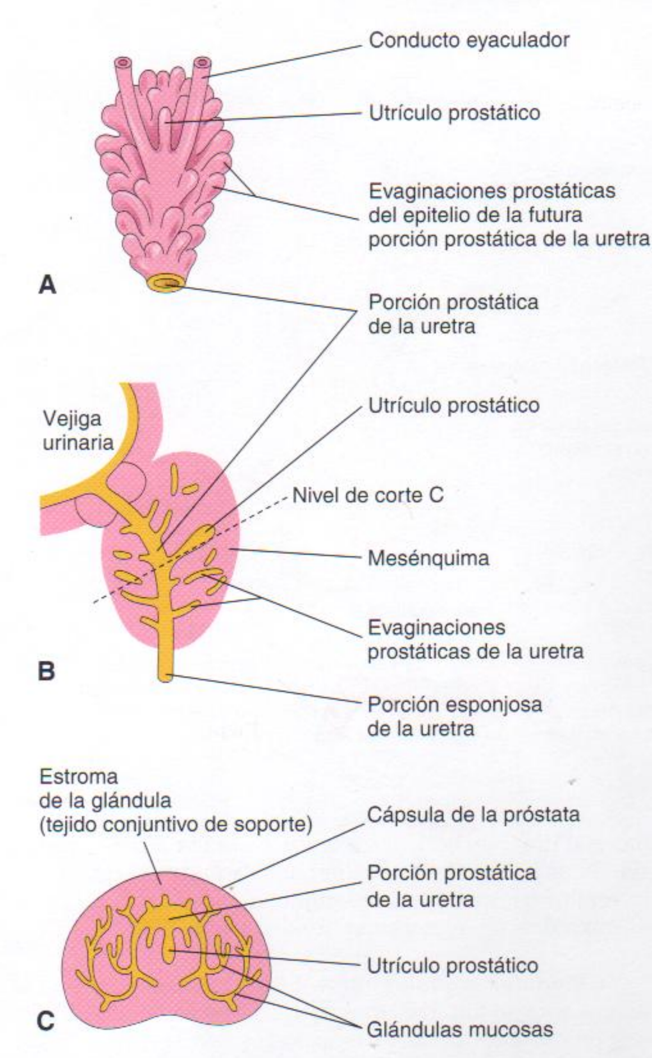


Figura 13 - 34. *A,* Vista dorsal de la próstata en desarrollo en un feto de 11 semanas. *B,* Esquema de un corte medio de la uretra y la próstata en desarrollo que muestra las múltiples evaginaciones endodérmicas provenientes de la uretra prostática. También se observa el vestigio del utrículo prostático. *C,* Corte de la próstata en el nivel que se indica en *B* (16 semanas).

Los conductos femeninos en los varones

En varones se produce un desarrollo similar de los conductos paramesonéfricos si no se desarrollan los testículos **(varones agonadales)** por ausencia de SIM. Cuando se extirpan los testículos en animales antes del comienzo de la diferenciación de los conductos genitales también se forma el sistema de conductos femeninos. No obstante, la extirpación de los ovarios en embriones femeninos no tiene ningún efecto en el desarrollo sexual fetal, lo que indica que los testículos inducen la masculinidad y suprimen la femineidad, mientras que los ovarios no son necesarios en el desarrollo sexual primario.

Asimismo, la fusión de los conductos paramesonéfricos une entre sí un pliegue peritoneal que forma el **ligamento ancho** y dos compartimientos peritoneales, el fondo de saco **rectouterino** y el **vesicouterino** (Figura 13-35*A* a *D*). El mesénquima prolifera a lo largo de los lados del útero, entre las capas del ligamento ancho, y se diferencia en tejido celular, el *parametrio,* compuesto por tejido conjuntivo laxo y músculo liso.

Desarrollo de la vagina

El epitelio vaginal procede del endodermo del seno urogenital y la pared fibromuscular de la vagina se forma a partir del mesénquima circundante. El contacto del primordio uterovaginal y el seno urogenital, que origina el **tubérculo sinusal** (véase Figura 13-33*B*), induce la formación de evaginaciones endodérmicas en pares, los **bulbos sinovaginales** (véase Figura 13-35*A*). Se extienden desde el seno urogenital hasta el extremo caudal del primordio uterovaginal. Los bulbos sinovaginales se fusionan y forman la **placa vaginal** (Figura 13-32*B*). Posteriormente, las células centrales de esta placa degeneran, formando la luz de la vagina. Las células periféricas de la placa dan lugar al epitelio vaginal (véase Figura 13-32*C*). Existen distintas opiniones acerca del origen del revestimiento de la vagina. Algunos autores consideran que el tercio superior del epitelio vaginal proviene del primordio uterovaginal, mientras que los dos tercios inferiores lo hacen del seno urogenital. La mayoría de los investigadores cree que el revestimiento de toda la vagina deriva de la placa vaginal.

Hasta finales de la vida fetal, la luz de la vagina se encuentra separada de la cavidad del seno urogenital por una membrana, el **himen** (véanse Figuras 13-32*C* y 13-36*H*). El himen se forma por la invaginación de la pared posterior del seno urogenital, lo que comporta la expansión del extremo caudal de la vagina. Esta membrana se suele romper durante el período perinatal y se mantiene como un pliegue delgado de mucosa dentro del orificio vaginal.

Glándulas genitales auxiliares en mujeres

A partir de la uretra crecen yemas hacia el mesénquima circundante y forman las **glándulas uretrales** y **glándulas parauretrales** (de Skene). Estas glándulas son equivalentes a la próstata en el varón. Las evaginaciones del seno urogenital forman las **glándulas vestibulares mayores** (de Bartholin), que son las homólogas de las glándulas bulbouretrales del varón (véase Tabla 13-1).

Estructuras vestigiales derivadas de los conductos genitales embrionarios

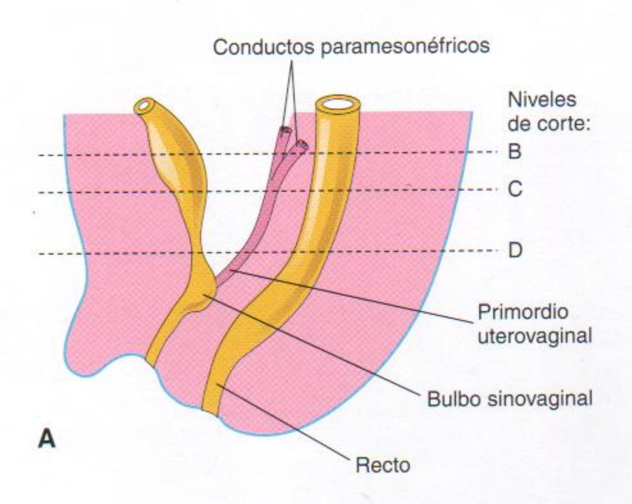
Durante la conversión de los conductos mesonéfricos y paramesonéfricos en estructuras adultas, algunas partes se mantienen como estructuras vestigiales. Dichas estructuras no se suelen observar, a menos que se produzcan alteraciones patológicas en ellas.

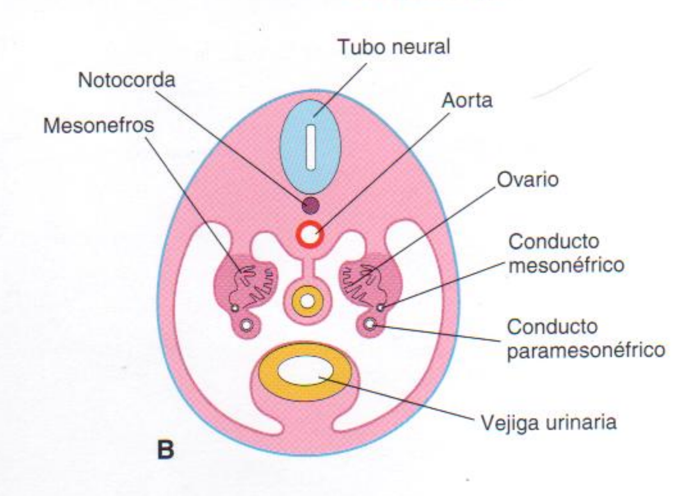
Remanentes de los conductos mesonéfricos en los varones

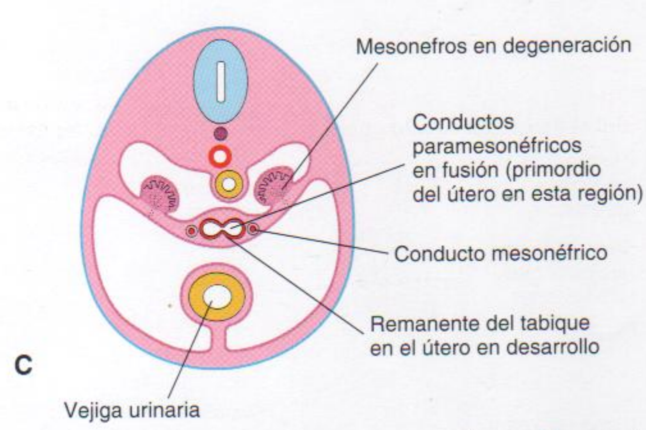
El extremo craneal del conducto mesonéfrico puede mantenerse como un *apéndice del epidídimo,* que se encuentra habitualmente unido a la cabeza del mismo (véase Figura 13-32*A*). Pueden persistir algunos túbulos mesonéfricos en posición caudal respecto a los conductillos eferentes en forma de cuerpo pequeño, el *paradídimo.*

Remanentes de los conductos mesonéfricos en las mujeres

El extremo craneal del conducto mesonéfrico puede persistir como un *apéndice vesicular* (véase Figura 13-32*B*). Algunos túbulos ciegos y un conducto, el *epoóforo,* corresponden a los conductillos eferentes y el conducto del epidídimo pre-







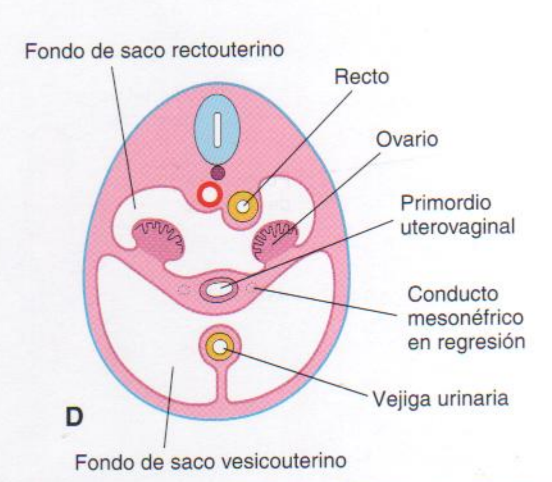


Figura 13 - 35. Desarrollo inicial de los ovarios y el útero. *A,* Esquema de un corte sagital de la región caudal de un embrión femenino de ocho semanas. *B,* Corte transversal que muestra los conductos paramesonéfricos aproximándose entre sí. *C,* Corte similar en un nivel más caudal que ilustra la fusión de los conductos paramesonéfricos. Se muestra un remanente del tabique que los separa inicialmente. *D,* Corte similar que señala el primordio uterovaginal, ligamento ancho y fondos de saco en la cavidad pélvica. Obsérvese la regresión de los conductos mesonéfricos.

sentes en el varón. El epoóforo se puede mantener en el mesovario entre el ovario y la trompa uterina (véase Figura 13-32*B* y *C*). Cerca del útero es posible la persistencia de algunos túbulos rudimentarios, como el *paraoóforo.* Asimismo, ciertas porciones del conducto mesonéfrico, equivalentes a los conductos deferente y eyaculador, pueden aparecer como el *conducto de Gartner* entre las capas del ligamento ancho a lo largo de la pared lateral del útero y la pared de la vagina. Estos remanentes de los conductos mesonéfricos pueden dar lugar a *quistes del conducto de Gartner* (véase Figura 13-32*C*).

Remanentes de los conductos paramesonéfricos en los varones

El extremo craneal del conducto paramesonéfrico puede subsistir en forma de un *apéndice vesicular de los testículos,* que se encuentra unido al polo superior del testículo (véase Figura 13-32A). El *utrículo prostático,* una pequeña estructura en forma de saco que se abre a la uretra prostática, es homólogo de la vagina. El revestimiento del utrículo prostático deriva del epitelio del seno urogenital. Dentro de su epitelio se han detectado células endocrinas con enolasa y serotonina neuronal específica. El *colículo seminal,* una pequeña elevación de la pared posterior de la uretra prostática, constituye el derivado adulto del tubérculo sinusal (véase Figura 13-33*B*) y es equivalente al himen en la mujer (véase Tabla 13-1).

Remanentes de los conductos paramesonéfricos en las mujeres

Una parte del extremo craneal del conducto paramesonéfrico que no participa en la formación del infundíbulo de la trompa uterina puede perdurar en forma de apéndice vesicular (véase Figura 13-32*C*), la *hidátide* (de Morgagni).

Desarrollo de los genitales externos

Hasta la séptima semana del desarrollo, los genitales externos de ambos sexos son semejantes. Las características sexuales distintivas comienzan a aparecer a lo largo de la novena semana, pero los genitales externos no se encuentran totalmente diferenciados hasta la duodécima. De la cuarta al inicio de la séptima semana, los genitales externos no están diferenciados (véase Figura 13-36*A* y *B*). A principios de la cuarta semana, el mesénquima en proliferación

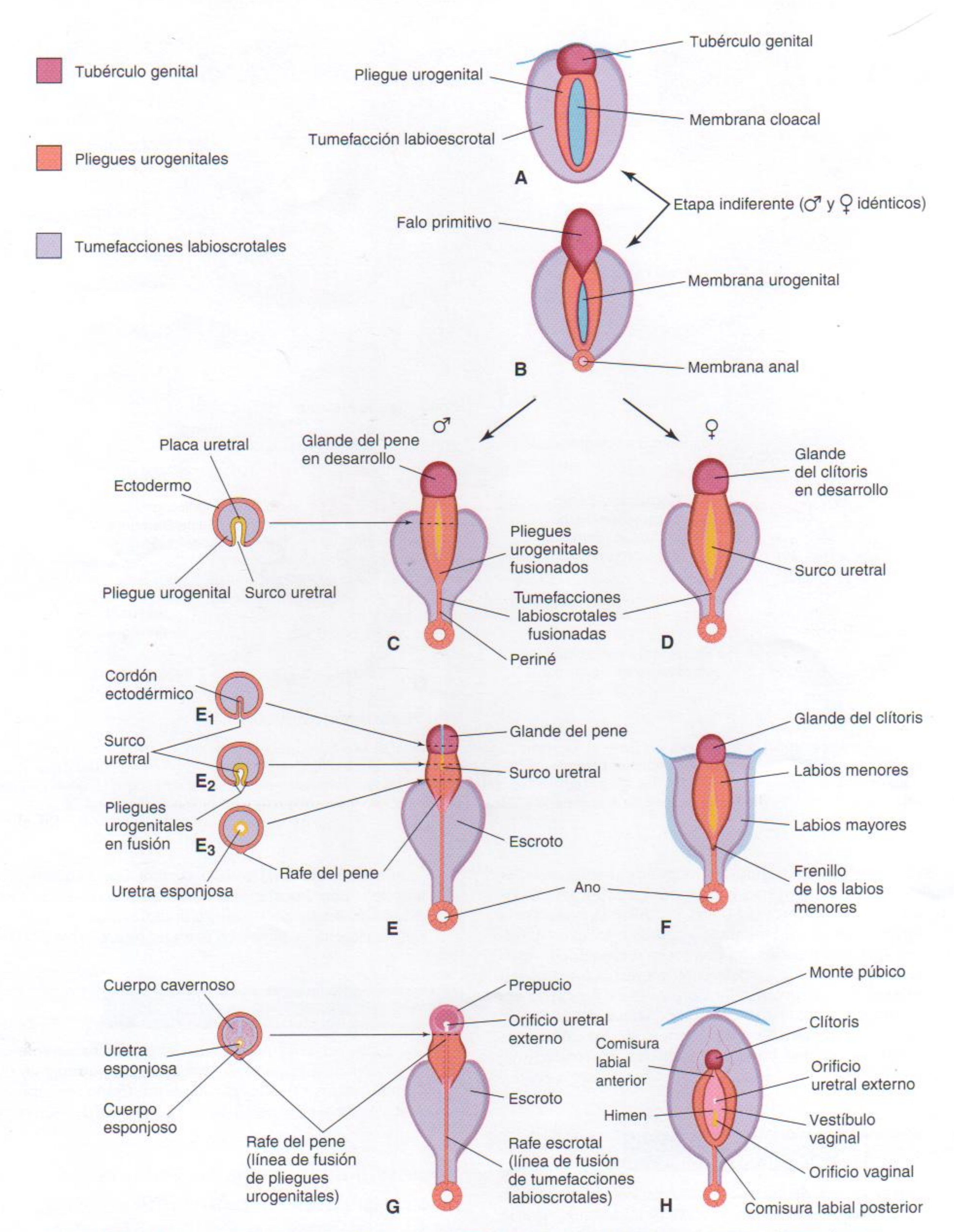


Figura 13 - 36. Desarrollo de los genitales externos. *A* y *B,* Diagramas del desarrollo de los genitales externos durante la etapa indiferente (cuarta a séptima semanas). *C, E* y *G,* Etapas del desarrollo de los genitales externos masculinos a las 9, 11 y 12 semanas, respectivamente. A la izquierda se ofrecen esquemas de cortes transversales del pene en desarrollo, que ilustran formación de la uretra esponjosa. *D, F* y *H,* Etapas del desarrollo de los genitales externos femeninos a las 9, 11 y 12 semanas, respectivamente.

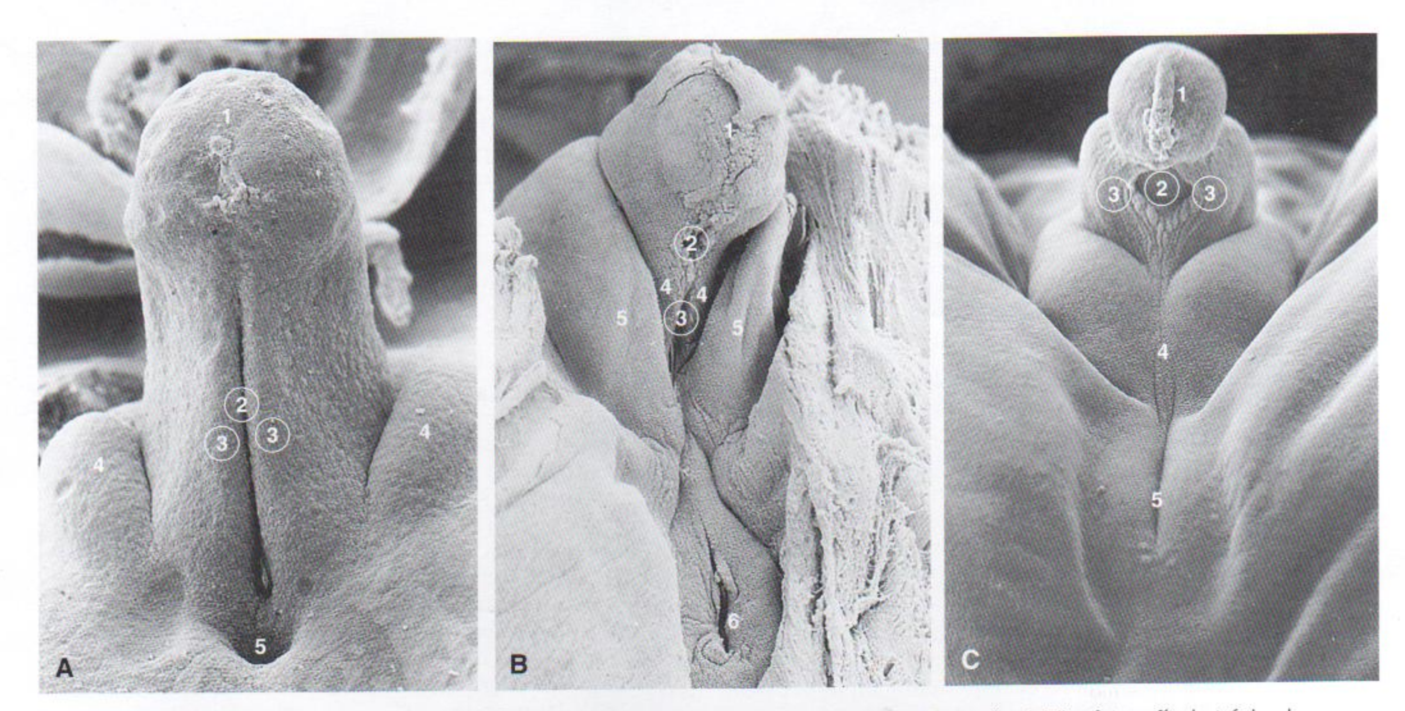


Figura 13 - 37. Microfotografías electrónicas de barrido (MEE) de los genitales externos masculinos en desarrollo. *A,* Microfotografía electrónica de barrido del periné durante la etapa indiferente de un embrión de 17 mm, de siete semanas de edad (×100). **1,** Glande del pene en desarrollo con el cordón ectodérmico. **2,** Surco uretral que se continúa con el seno urogenital. **3,** Pliegues urogenitales. **4,** Tumefacciones labioscrotales. **5,** Ano. *B,* Genitales externos de un feto femenino de 7,2 cm de 10 semanas de edad (×45). **1,** Glande del clítoris. **2,** Orificio uretral externo. **3,** Desembocadura hacia el seno urogenital. **4,** Pliegue urogenital (labio menor). **5,** Tumefacción labioscrotal (labio mayor). **6,** Ano. *C,* Microfotografía electrónica de barrido de los genitales externos de un feto masculino de 5,5 cm de 10 semanas de edad (×40). **1,** Glande del pene con el cordón ectodérmico. **2,** Remanentes del surco uretral. **3,** Pliegues urogenitales en proceso de cierre. **4,** Tumefacciones labioscrotales uniéndose para formar el escroto. **5,** Ano. (Tomado de Hinrichsen KV: Embryologische Grundlagen. *En* Sohn C, Holzgreve W (eds.]: *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe.* Nueva York, Georg Thieme Verlag, 1995.)

produce un **tubérculo genital** en ambos sexos en el extremo craneal de la membrana cloacal, a cada lado de la cual se desarrollan con rapidez **tumefacciones labioscrotales** y **pliegues urogenitales.** El tubérculo genital pronto se alarga y forma un **falo primitivo.** Cuando el tabique urorrectal se fusiona con la membrana cloacal a finales de la sexta semana, la divide en una membrana anal dorsal y una membrana urogenital ventral (véase Figura 13-36*B*). La **membrana urogenital** se encuentra en el suelo de una hendidura media, el **surco urogenital,** limitada por las crestas urogenitales. Las membranas anal y urogenital se rasgan aproximadamente una semana después y forman el **ano** y el **orificio urogenital,** respectivamente. En el feto femenino, la uretra y la vagina se abren a una cavidad común, el **vestíbulo.**

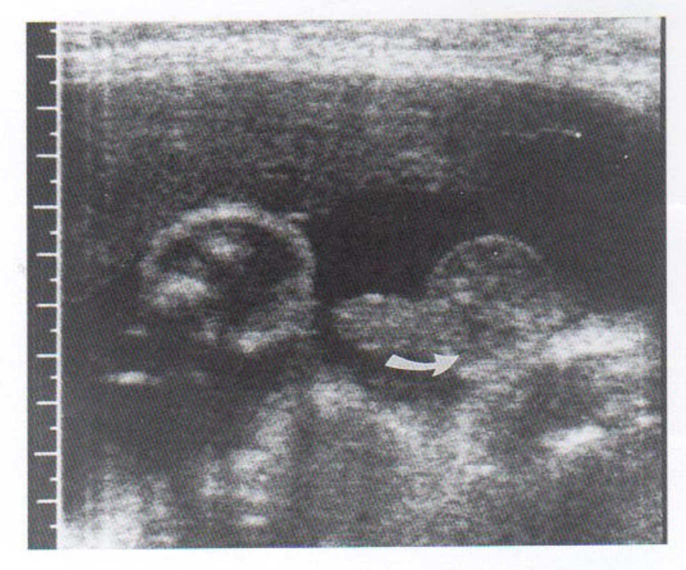


Figura 13 - 38. Ecografía de un feto masculino de 22 semanas que muestra genitales externos normales. Obsérvense el pene y el escroto. *Flecha curvada,* testículos. (Cortesía del Dr. C. R. Harman, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, Women's Hospital and University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

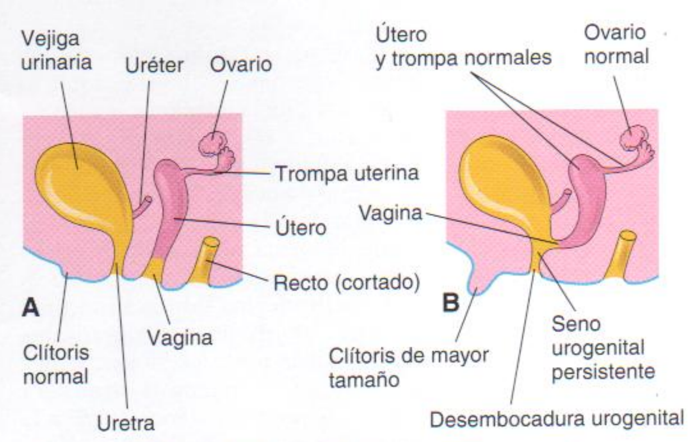


Figura 13 - 39. Vista lateral esquemática del aparato urogenital femenino. *A,* Normal. *B,* Mujer seudohermafrodita causada por hiperplasia suprarrenal congénita (HSC). Obsérvese el aumento de tamaño del clítoris y el seno urogenital persistente inducidos por los andrógenos producidos por las glándulas suprarrenales hiperplásicas.

Desarrollo de los genitales externos masculinos

La **testosterona** induce la masculinización de los genitales externos indiferenciados; esta hormona es producida por las células intersticiales de los testículos fetales (véase Figura 13-36*C*, *E* y *G*). A medida que el falo crece y se alarga para convertirse en el pene, las crestas urogenitales forman las paredes laterales del **surco uretral** en la superficie ventral del pene (Figura 13-37*A* y *B*). Este surco está recubierto por una proliferación de células endodérmicas, la **placa uretral,** que se extiende desde la porción fálica del seno urogenital. Las **crestas urogenitales** se fusionan entre sí a lo largo de la superficie ventral del pene y forman la **uretra esponjosa** (véase Figura 13-36E_1 a E_3). El ectodermo de la superficie se fusiona en el plano medio del pene para dar lugar al **rafe peneano** y englobar a la uretra esponjosa dentro del pene. En la punta del glande del pene, una invaginación ectodérmica forma un **cordón ectodérmico** celular que crece hacia la raíz del pene hasta encontrar a la uretra esponjosa (véase Figura 13-25*A*). Este cordón se canaliza y se une a la uretra esponjosa formada previamente. Este paso completa la parte terminal de la uretra y desplaza al orificio uretral externo hasta la punta del glande del pene (véase Figura 13-25*C*).

A lo largo de la duodécima semana, se observa una invaginación ectodérmica circular en la periferia del glande del pene (véase Figura 13-25*B*). Cuando esta invaginación se rompe, forma el **prepucio,** un repliegue de piel de recubrimiento (véase Figura 13-25*C*). Durante algún tiempo, el prepucio se halla adherido al glande y no suele ser fácil retraerlo al nacer. La rotura de las superficies adheridas se produce normalmente durante la lactancia. Los **cuerpos cavernosos** y el **cuerpo esponjoso** del pene se desarrollan a partir del mesénquima del falo. Las **tumefacciones labioscrotales** crecen una hacia la otra y se fusionan, formando el **escroto** (véase Figura 13-36*E* y *G*). La línea de fusión de esos pliegues es visible con claridad como el **rafe escrotal** (véanse Figuras 13-36*G* y 13-37*C*). La *agenesia del escroto* constituye una anomalía muy poco frecuente.

Desarrollo de los genitales externos femeninos

No se comprende con claridad la feminización de los genitales externos femeninos, pero parecen estar implicados los estrógenos producidos por la placenta y ovarios fetales (véase Figura 13-36*D*, *E* y *H*). El crecimiento del falo primitivo cesa de modo gradual y se convierte en el **clítoris,** un órgano sexual muy sensible. El clítoris, de tamaño aún relativamente grande a las 18 semanas (véase Figura 13-20), se desarrolla de forma similar al pene, pero los pliegues urogenitales tan sólo se unen en la parte posterior, donde forman el **frenillo de los labios menores.** Las partes no fusionadas de los **pliegues urogenitales** originan los **labios menores.** Los pliegues labioscrotales se fusionan en la parte posterior, formando la **comisura labial posterior,** y en la parte anterior, dando lugar a la **comisura labial anterior** y al **monte del pubis** (véase Figura 13-36*H*). La mayoría de las partes de los **pliegues labioscrotales** permanece sin fusionar y forma dos grandes pliegues cutáneos, los **labios mayores,** estructuras homólogas del escroto.

Determinación del sexo fetal

La visualización de los genitales externos con la ecografía (Figura 13-38) es importante desde el punto de vista clínico por diversos motivos, como la detección de fetos con riesgo de trastornos graves ligados al cromosoma X. El examen detallado del periné puede detectar **genitales ambiguos** (Figura 13-39*B*). Únicamente la demostración de los testículos en el escroto aporta un 100% de seguridad en la determinación del sexo, lo cual no es posible en el útero hasta las 22 a 36 semanas de gestación. Lamentablemente, la posición fetal impide una buena visualización del periné en el 30% de los casos.

Cuando la diferenciación sexual es normal, el aspecto de los genitales externos e internos concuerda con la dotación sexual cromosómica (es decir, XX o XY). Como los embriones en etapas iniciales tienen la capacidad de diferenciarse en varones o en mujeres, los errores en la determinación y diferenciación sexual producen grados variables de sexo intermedio, la **intersexualidad** o **hermafroditismo.** El hermafroditismo implica una discrepancia entre la morfología de las gónadas (testículos/ovarios) y el aspecto de los genitales externos. Una persona con genitales externos ambiguos es un **intersexual** o **hermafrodita.** Los trastornos intersexuales se clasifican según el aspecto histológico de las gónadas:

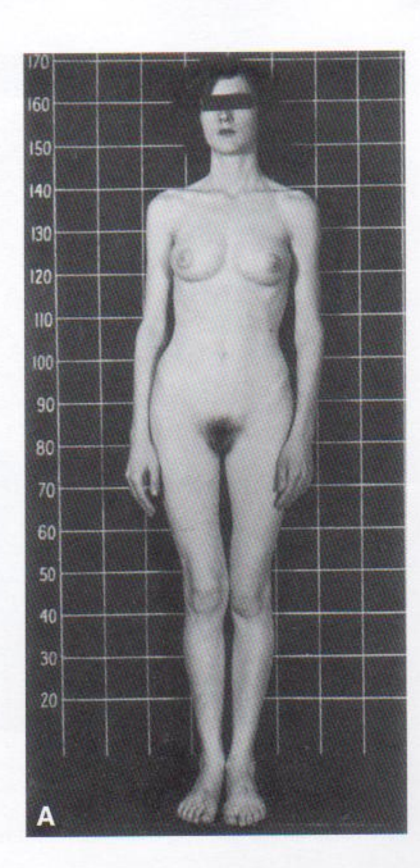
- Los *hermafroditas verdaderos* tienen tejido ovárico y testicular, ya sea en la misma gónada o en la contralateral.
- Los *seudohermafroditas femeninos* tienen ovarios.
- Los *seudohermafroditas masculinos* tienen testículos.

Hermafroditismo verdadero

Los individuos que presentan este *trastorno intersexual extremadamente raro* suelen tener núcleos positivos para cromatina (contienen cromatina sexual) y el 70% de ellos posee una dotación cromosómica 46,XX; aproximadamente el 20% tiene mosaicismo 46,XX/46,XY y un 10% tienen una dotación cromosómica 46,XY. Las causas del hermafroditismo verdadero no se comprenden bien todavía. La mayoría de los hermafroditas verdaderos se cría como mujeres y poseen tejido tanto ovárico como testicular (p. ej., un ovario y un testículo o un ovotestis). Estos tejidos suelen carecer de funcionalidad. *El hermafroditismo verdadero es consecuencia de un error en la determinación sexual.* El fenotipo puede ser femenino o masculino, pero los genitales externos son ambiguos. Se forman *ovotestis* cuando se desarrollan tanto la médula como la corteza de las gónadas indiferenciadas.

Seudohermafroditismo femenino

Las personas aquejadas de este trastorno intersexual poseen *núcleos positivos para cromatina* y una dotación cromosómica 46,XX. Esta anomalía se debe a la exposición del feto femenino a cantidades excesivas de andrógenos y sus efectos son, principalmente, la virilización de los genitales externos (aumento de tamaño del clítoris y fusión labial [véanse Figuras 13-27 y 13-39]). La causa más frecuente del seudohermafroditismo masculino es la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC). No existe ninguna anomalía ovárica, pero la producción excesiva de andrógenos por las glándulas suprarrenales fetales origina la masculinización de los genitales externos, que va desde el aumento de tamaño del clítoris hasta genitales casi masculinos. Con frecuencia aparece hipertrofia del clítoris, fusión parcial de los labios mayores y seno urogenital persistente (véase Figura 13-39). En casos muy poco habituales, la masculinización puede ser de tal intensidad que se forma una *uretra clitoridiana.* Los casos de



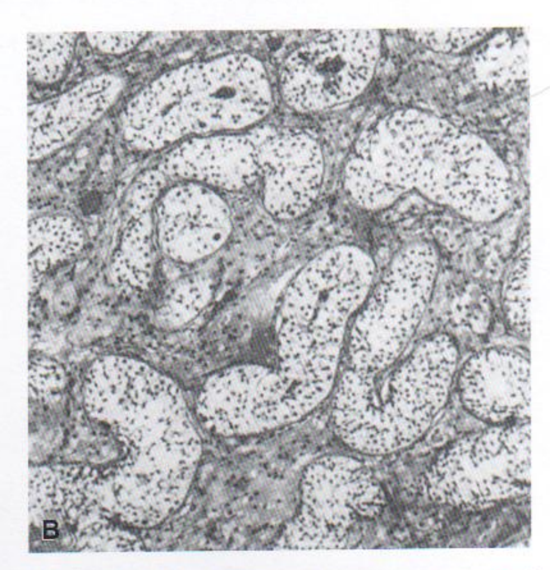


Figura 13 - 40. *A*, Fotografía de una mujer de 17 años de edad con síndrome de insensibilidad a los andrógenos (síndrome de feminización testicular). Los genitales externos son femeninos, pero la paciente posee un cariotipo 46,XY y testículos. *B*, Microfotografía de un corte de un testículo extirpado de la región inguinal de esta mujer que muestra túbulos seminíferos recubiertos por células de Sertoli. No hay células germinales y las intersticiales son hipoplásicas. Desde los puntos de vista médico, legal y social, estas personas son mujeres. (Tomado de Jones HW, Scott WW: *Hermaphroditism, Genital Anomalies and Related Endocrine Disorders*, 1958. Cortesía de Williams & Wilkins, Baltimore, EE.UU.)

seudohermafroditas femeninos sin HSC son muy raros. La administración de *agentes androgénicos* a mujeres durante el embarazo puede producir anomalías similares de los genitales externos del feto (véase Capítulo 8). Casi todos los casos son consecuencia de la utilización de ciertos compuestos progestacionales como tratamiento de la amenaza de aborto. Los *tumores maternos masculinizantes* también pueden causar la virilización de los fetos femeninos (p. ej., los adenomas suprarrenales benignos y los tumores ováricos, especialmente el *arrenoblastoma*).

Seudohermafroditismo masculino

Los individuos que presentan este trastorno sexual tienen *núcleos negativos para cromatina* (no contienen cromatina sexual) y una constitución cromosómica 46,XY. Los genitales externos e internos son variables debido a los diversos grados de desarrollo de los genitales externos y los conductos paramesonéfricos. Estas anomalías se deben a la producción inadecuada de testosterona y FIM por los testículos fetales. El desarrollo testicular en estos varones puede ser desde rudimentario a normal. Los defectos genéticos de la síntesis enzimática de testosterona por los testículos fetales y la diferenciación de las células intersticiales (de Leydig) originan seudohermafroditismo masculino por virilización inadecuada del feto masculino.

Síndrome de insensibilidad a los andrógenos (SIA)

Las mujeres con SIA, también conocido como **síndrome de feminización testicular** (1 de cada 20.000 nacidos vivos), son mujeres de aspecto normal, a pesar de la presencia de testículos y un complemento cromosómico 46,XY (Figura 13-40). Los genitales externos son femeninos, pero la vagina suele terminar en una bolsa ciega, mientras que el útero y las trompas uterinas están ausentes o son rudimentarias. En la pubertad se produce un desarrollo normal de las mamas y características femeninas, pero no aparece la menstruación. La orientación psicosexual de las mujeres con este síndrome es totalmente femenina y son mujeres desde el punto de vista médico, legal y social. Por lo general, los testículos se encuentran en el abdomen o el conducto inguinal, pero pueden descender hacia los labios mayores. La falta de masculinización presente en estos individuos se debe a la resistencia a la acción de la testosterona a nivel celular en el tubérculo genital y pliegues labioscrotal y urogenital.

Las pacientes con **SIA parcial** muestran cierta masculinización al nacer, como genitales externos ambiguos, y pueden tener un clítoris de mayor tamaño. La vagina termina en un fondo de saco ciego y el útero está ausente. Los testículos se localizan en los conductos inguinales o en los labios mayores. Estas personas suelen poseer mutaciones puntuales en la secuencia que codifica el receptor androgénico.

El SIA se debe a un defecto del mecanismo del receptor androgénico. Desde el punto de vista embriológico, estas mujeres representan una forma extrema de seudohermafroditismo masculino, pero no constituyen intersexos ya que habitualmente tienen genitales externos normales. Por lo general, los testículos se extirpan en cuanto se detectan, ya que en una tercera parte de los casos se desarrollan a partir de ellos tumores malignos antes de los 50 años de edad. El SIA tiene una herencia recesiva ligada al X y se ha localizado el gen que codifica el receptor androgénico.



Figura 13 - 41. Hipospadia del glande en un lactante. El orificio uretral externo se halla en la superficie ventral del glande del pene. (Cortesía del Dr. A. E. Chudley, Department of Pediatrics and Child Health, University of Manitoba, Children's Hospital Winnipeg, Manitoba, Canadá.)



Figura 13 - 42. Periné de un lactante. No existen genitales externos. (Cortesía del Dr. A. E. Chudley, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital and University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

Disgenesia gonadal mixta

Las personas con este trastorno poco frecuente suelen tener núcleos negativos para cromatina, un testículo en un lado y una gónada indiferenciada en el opuesto. Los genitales internos son femeninos, pero a veces existen derivados masculinos de los conductos mesonéfricos. Los genitales externos varían de femeninos normales, pasando por estados intermedios, hasta masculinos normales. En la pubertad no se produce desarrollo mamario ni menstruación, pero son frecuentes grados variables de virilización.

Hipospadias

El hipospadias constituye la anomalía más frecuente del pene. En uno de cada 300 lactantes varones, el orificio uretral externo se halla en la superficie ventral del glande del pene o bien en la superficie ventral del cuerpo del pene **(hipospadias peneano).** Por lo general, el pene está poco desarrollado y curvado ventralmente: **encorvamiento.** Se diferencian cuatro tipos de hipospadias:

- hipospadias del glande
- hipospadias peneano
- hipospadias escrotogeneano
- hipospadias perineal

El hipospadias del glande y cuerpo del pene representa un 80% de los casos (Figura 13-41). En el **hipospadias escrotogeneano,** el orificio uretral se encuentra en la unión del pene y el escroto. En el caso del **hipospadias perineal,** hay un defecto de fusión de los pliegues labioscrotales y el orificio uretral externo se sitúa entre las mitades no fusionadas del escroto. Como los genitales externos de este tipo grave de hipospadias son ambiguos, las personas que presentan hipospadias perineal y criptorquidia (testículos no descendidos) se diagnostican en ocasiones como seudohermafroditas masculinos.

El hipospadias se debe a la producción inadecuada de andrógenos por parte de los testículos fetales o a receptores inadecuados para las hormonas. Estos defectos comportan una falta de canalización del cordón ectodérmico del glande o la falta de unión de los pliegues urogenitales; como consecuencia de ello, se produce la formación incompleta de la uretra esponjosa (peneana). Las diferencias en la temporalización y grado de defecto hormonal o en la falta de desarrollo de los receptores son responsables de los distintos tipos de hipospadias.

Epispadias

En uno de cada 30.000 recién nacidos varones, la uretra se abre en la superficie dorsal del pene. A pesar de que el epispadias puede aparecer como una entidad independiente, *con frecuencia se asocia a extrofia vesical* (véanse Figuras 13-23 y 13-24). El epispadias puede ser consecuencia de interacciones ectodermo-mesenquimatosas inapropiadas durante el desarrollo del tubérculo genital. Debido a ello, este tubérculo se desarrolla de forma más dorsal que en los embriones normales. Por consiguiente, cuando se rompe la membrana urogenital, el seno urogenital se abre en la superficie dorsal del pene. La orina se expulsa por la raíz del pene malformado.

Agenesia de los genitales externos

La ausencia congénita del pene o del clítoris es un trastorno muy poco frecuente (Figura 13-42). La falta de desarro-

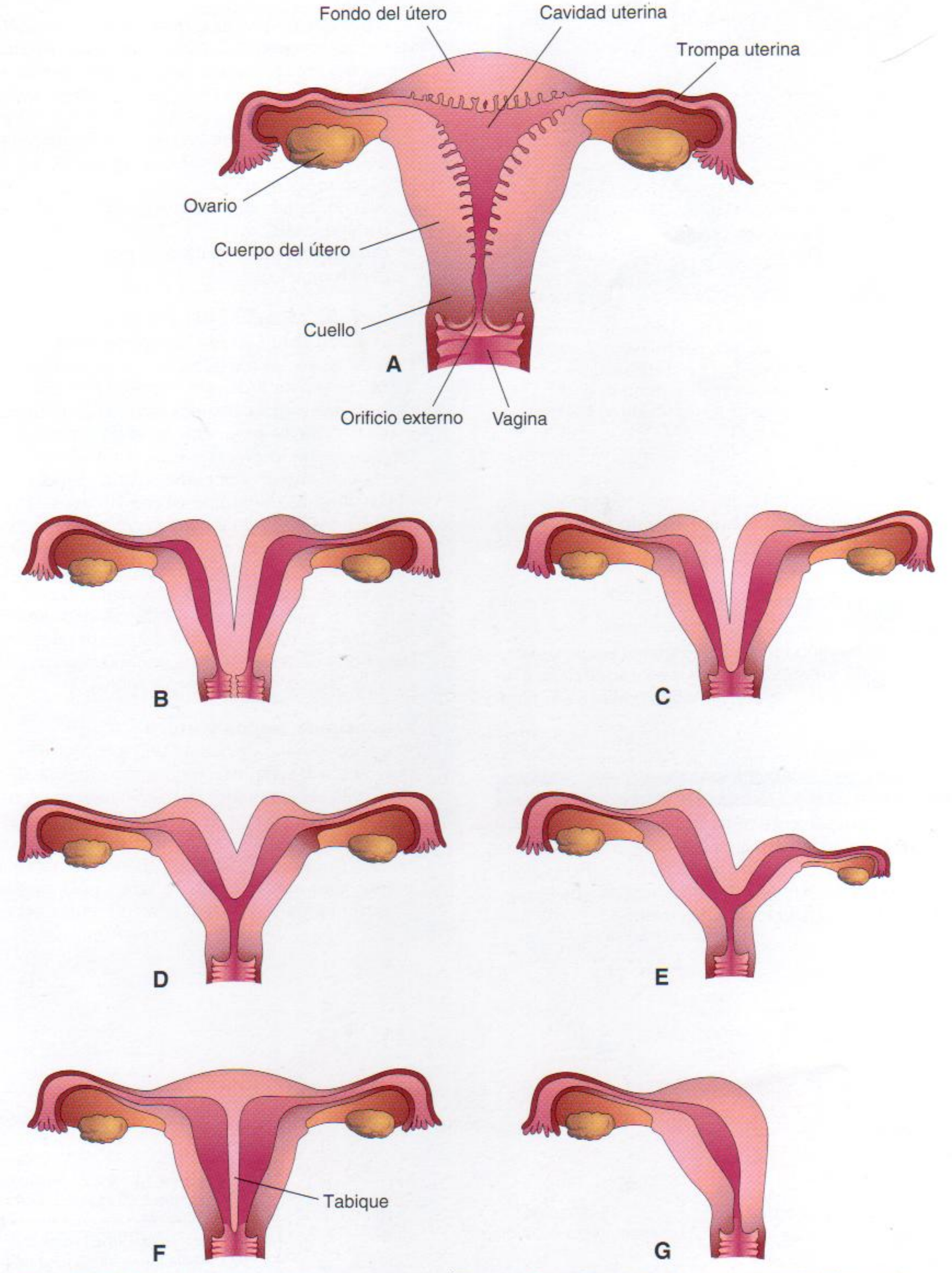


Figura 13 - 43. Distintos tipos de anomalías uterinas. *A,* Útero y vagina normales. *B,* útero doble (útero didelfo) y vagina doble. *C,* Útero doble y vagina única. *D,* Útero bicorne. *E,* Útero bicorne con cuerno izquierdo rudimentario. *F,* Útero tabicado. *G,* Útero unicorne.

llo del tubérculo genital puede ser debida a interacciones inadecuadas entre el ectodermo y el mesénquima a lo largo de la séptima semana. Por lo general, la uretra se abre hacia el periné en la proximidad del ano.

Pene bífido y pene doble

Estas anomalías son muy raras y se asocian generalmente a extrofia vesical (véase Figura 13-23). También pueden estar

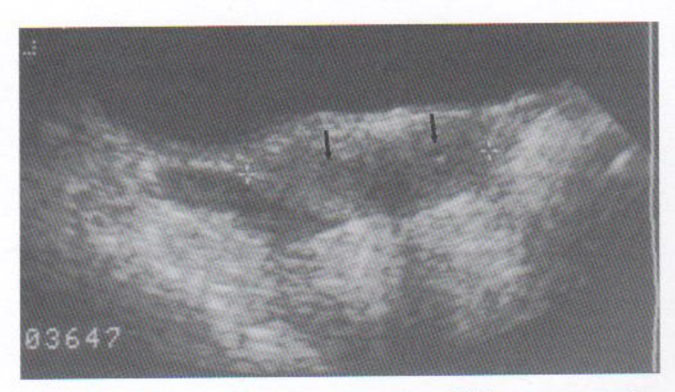


Figura 13 - 44. Ecografía de un útero bicorne. El diámetro transversal del fondo uterino, 4 cm, es más amplio de lo normal (véanse calibradores electrónicos) a la izquierda. Dos cavidades uterinas independientes están señaladas mediante flechas. (Cortesía de la Dra. Anna Nussbaum Blask y Dra. Julianne Byrne, Children's National Medical Center, Washington, DC, EE.UU.)

relacionadas con anomalías del aparato urinario y ano imperforado. El pene bífido aparece cuando se desarrollan dos tubérculos genitales.

Micropene

El pene tiene un tamaño tan pequeño que se encuentra casi oculto por la grasa suprapúbica. Este trastorno se debe a un defecto testicular fetal y se asocia habitualmente a hipopituitarismo.

Anomalías de las trompas uterinas, útero y vagina

Las anomalías de las trompas uterinas son poco frecuentes y únicamente se han descrito algunos tipos, entre los que se encuentran los quistes, orificios accesorios, ausencia total o segmentaria, duplicación de la trompa, ausencia de la capa muscular y falta de canalización de la trompa.

Los diversos tipos de duplicación uterina y de anomalías vaginales son debidas a interrupciones del desarrollo del primordio uterovaginal a lo largo de la octava semana (Figura 13-43):

- fusión incompleta de los conductos paramesonéfricos
- desarrollo incompleto de un conducto paramesonéfrico
- falta de desarrollo de partes de uno o ambos conductos paramesonéfricos
- canalización incompleta de la placa vaginal para formar la vagina

Desarrollo anómalo del útero

El **útero doble** (útero didelfo) se debe a la falta de fusión de las partes inferiores de los conductos paramesonéfricos. Se puede asociar a vagina doble o única (véase Figura 13-43*A* a *C*). En algunos casos, el útero tiene un aspecto externo normal, pero está dividido internamente por un tabique delgado (véase Figura 13-43*F*). Si la duplicación afecta únicamente a la parte superior del cuerpo del útero, el trastorno se denomina **útero bicorne** (Figura 13-43*D* y *E* y 13-44). Cuando el retraso del crecimiento y la falta de fusión afecta solamente a un conducto paramesonéfrico aparece un **útero bicorne con un cuerno rudimentario** (véase Figura 13-43*E*). El cuerno rudimentario puede carecer de comunicación con la cavidad uterina. El **útero unicorne** se desarrolla cuando un conducto paramesonéfrico no se desarrolla, lo que origina un útero con una única trompa uterina (véase Figura 13-42*G*).

Ausencia de vagina y útero

Alrededor de una de cada 4.000 a 5.000 niñas recién nacidas carece de vagina como consecuencia de la falta de desarrollo de los bulbos sinovaginales para formar la placa vaginal (véase Figura 13-32*B*). Cuando no hay vagina, el útero también suele estar ausente, ya que el útero en desarrollo (primordio uterovaginal) induce la formación de los bulbos sinovaginales que se unen para originar la placa vaginal. También pueden estar presentes otras anomalías

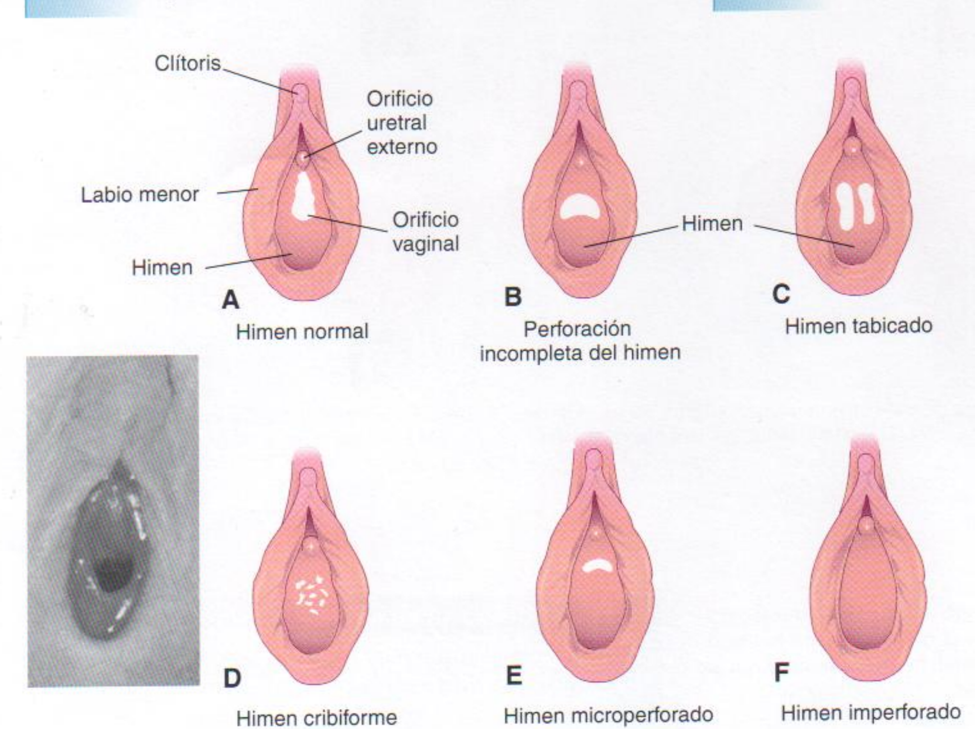


Figura 13 - 45. Anomalías congénitas del himen. El aspecto normal del himen se ilustra en *A* y en la fotografía. *Fotografía,* Himen normal en forma de media luna en una niña prepuberal. (Cortesía de la Dra. Margaret Morris, Associate Professor of Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Sciences, Women's Hospital and University of Manitoba, Winnipeg, Canadá.)

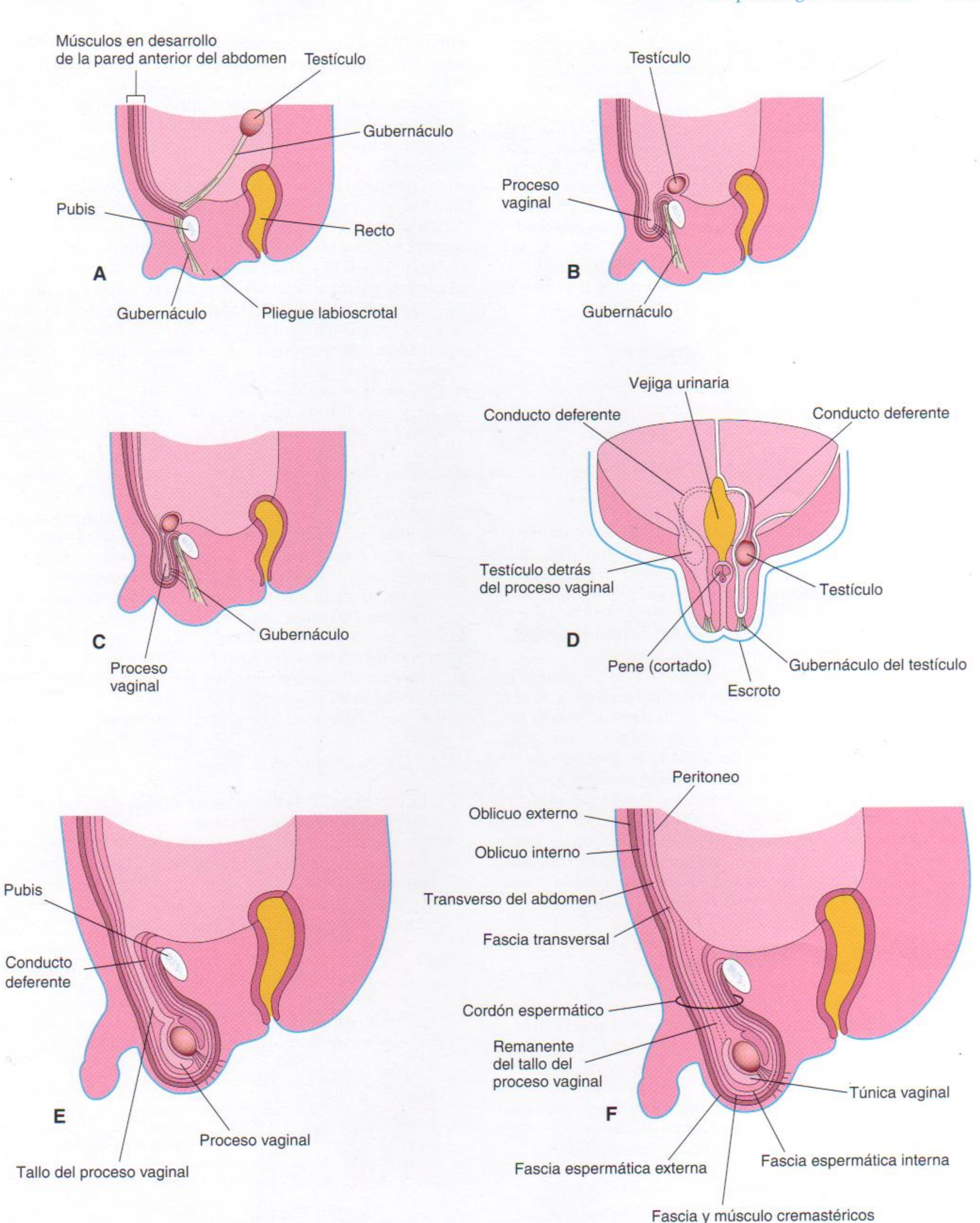


Figura 13 - 46. Esquemas de formación de los conductos inguinales y descenso de los testículos. *A,* Corte sagital de un embrión de siete semanas que muestra los testículos antes de descender desde la pared dorsal del abdomen. *B* y *C,* Cortes similares de unas 28 semanas que muestran proceso vaginal y testículos iniciando el paso a través del conducto inguinal. Obsérvese que el proceso vaginal arrastra capas de fascia de la pared abdominal situada delante de él. *D,* Corte frontal de un feto alrededor de tres días después que mostró el descenso de los testículos por detrás del proceso vaginal. Se ha cortado este último, en el lado izquierdo, con el fin de mostrar el testículo y el conducto deferente. *E,* Corte sagital de un recién nacido que muestra la comunicación del proceso vaginal con la cavidad peritoneal a través de un tallo estrecho. *F,* Corte similar en un lactante de un mes después de la obliteración del tallo del proceso vaginal. Obsérvese que ahora las capas fasciales prolongadas de la pared abdominal forman las cubiertas del cordón espermático.

que afectan al aparato urogenital y el sistema esquelético (síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser).

Atresia vaginal
La falta de canalización de la placa vaginal produce la oclusión de la vagina. En alrededor de una de cada 80.000 mujeres aparece un tabique vaginal transversal. Por lo general, el tabique se localiza en la unión de los tercios medio y superior de la vagina. La ausencia de perforación del tercio inferior de la placa vaginal origina un **himen imperforado.** Las variaciones del aspecto del himen son frecuentes. El orificio vaginal tiene un diámetro variable, desde muy pequeño hasta grande, y puede existir más de un orificio (Fig. 13-45).

Desarrollo de los conductos inguinales

Los conductos inguinales son la vía para el descenso de los testículos desde su posición intraabdominal a través de la pared abdominal anterior hacia el escroto. *Los conductos inguinales se desarrollan en ambos sexos* por la etapa de indiferenciación morfológica del desarrollo sexual. A medida que el mesonefros degenera, un ligamento, el *gubernáculo*, desciende en cada lado del abdomen desde el polo inferior de la gónada (Figura 13-46*A*). El **gubernáculo** pasa oblicuamente a través de la pared abdominal anterior en el lugar del futuro conducto inguinal (véase Figura 13-46*B* a *D*). El gubernáculo se fija caudalmente a la superficie intestinal de las *tumefacciones labioscrotales* (futuras mitades del escroto o los labios mayores).

El **proceso vaginal,** una evaginación del peritoneo, se desarrolla en posición ventral respecto al gubernáculo y se hernia a través de la pared abdominal a lo largo de la ruta formada por éste (véase Figura 13-46*B*). El proceso vaginal arrastra extensiones de las capas de la pared abdominal delante de él que forman las paredes del conducto inguinal. En varones, estas capas forman asimismo los recubrimientos del cordón espermático y testículos (véase Figura 13-46*D* a *F*). La abertura producida por el proceso vaginal en la fascia transversal se convierte en el **anillo inguinal profundo,** mientras que la abertura creada en la aponeurosis del oblicuo externo constituye el **anillo inguinal superficial.**

Descenso de los testículos

El descenso de los testículos se relaciona con:

- El aumento de tamaño de los testículos y atrofia de los mesonefros (riñones mesonéfricos) posibilita el movimiento caudal de los testículos a lo largo de la pared abdominal posterior.
- La atrofia de los conductos paramesonéfricos inducida por SIM permite a los testículos moverse transabdominalmente hasta los anillos inguinales profundos.
- El crecimiento del proceso vaginal orienta a los testículos a través del conducto inguinal hacia el escroto.

Alrededor de la semana 26, los testículos han descendido por el retroperitoneo (por fuera del peritoneo) desde la pared abdominal posterior hasta los anillos inguinales profundos (véase Figura 13-46*B* y *C*). Este cambio de posición se produce a medida que la pelvis fetal crece y el tronco del embrión se alarga. El movimiento transabdominal de los testículos es, en gran medida, un movimiento relativo consecuencia del crecimiento de la porción craneal del abdomen que se aleja de la caudal (futura región pélvica). Se sabe poco acerca de la causa del descenso de los testículos a través de los conductos inguinales hacia el escroto, pero el proceso está controlado por andrógenos (como la testosterona) producidos por los testículos fetales. Se desconoce la función del gubernáculo en este proceso. Inicialmente, forma una vía a través de la pared abdominal anterior que seguirá el proceso vaginal durante la formación del conducto inguinal. El gubernáculo también ancla los testículos al escroto y parece orientar su descenso hacia este último. Asimismo, el paso de los testículos a través del conducto inguinal podría ser facilitado por el aumento de la presión intraabdominal secundario al crecimiento de las vísceras abdominales. El descenso de los testículos por dichos conductos hacia el escroto suele comenzar durante la semana 26 y requiere de dos a tres días. Los testículos pasan externos al peritoneo y el proceso vaginal. Después de la entrada en el escroto de los testículos, el conducto inguinal se contrae alrededor del cordón espermático. Los testículos de más del 97% de los niños recién nacidos a término se encuentran en el escroto. Durante los tres primeros meses posteriores al nacimiento, casi todos los testículos no descendidos se dirigen hacia el escroto. El descenso testicular espontáneo no ocurre después del año de edad.

La forma de descenso de los testículos explica por qué el conducto deferente cruza delante del uréter (véase Figura 13-33*A*) y también el trayecto de los vasos testiculares. Estos vasos se forman cuando el testículo se halla en la zona superior de la pared abdominal posterior. Cuando el testículo desciende, arrastra con él su conducto deferente y los vasos. Conforme descienden, el testículo y el conducto son envueltos por las prolongaciones fasciales de la pared abdominal (véase Figura 13-46*F*).

- La extensión de la fascia transversal se convierte en la **fascia espermática interna.**
- Las prolongaciones del músculo oblicuo interno y su fascia se convierten en el **músculo** y **fascia cremastéricos.**
- La prolongación de la aponeurosis del oblicuo externo constituye la **fascia espermática externa.**

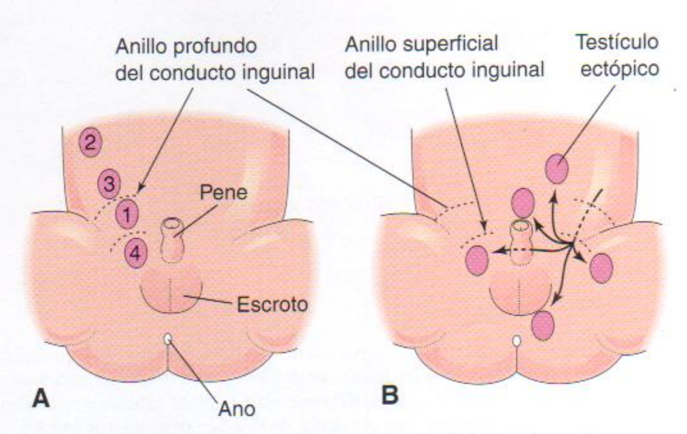


Figura 13 - 47. Posibles localizaciones de los testículos criptorquídicos y ectópicos. *A,* Posiciones de los testículos criptorquídicos enumeradas por orden de frecuencia. *B,* Localizaciones habituales de los testículos ectópicos.

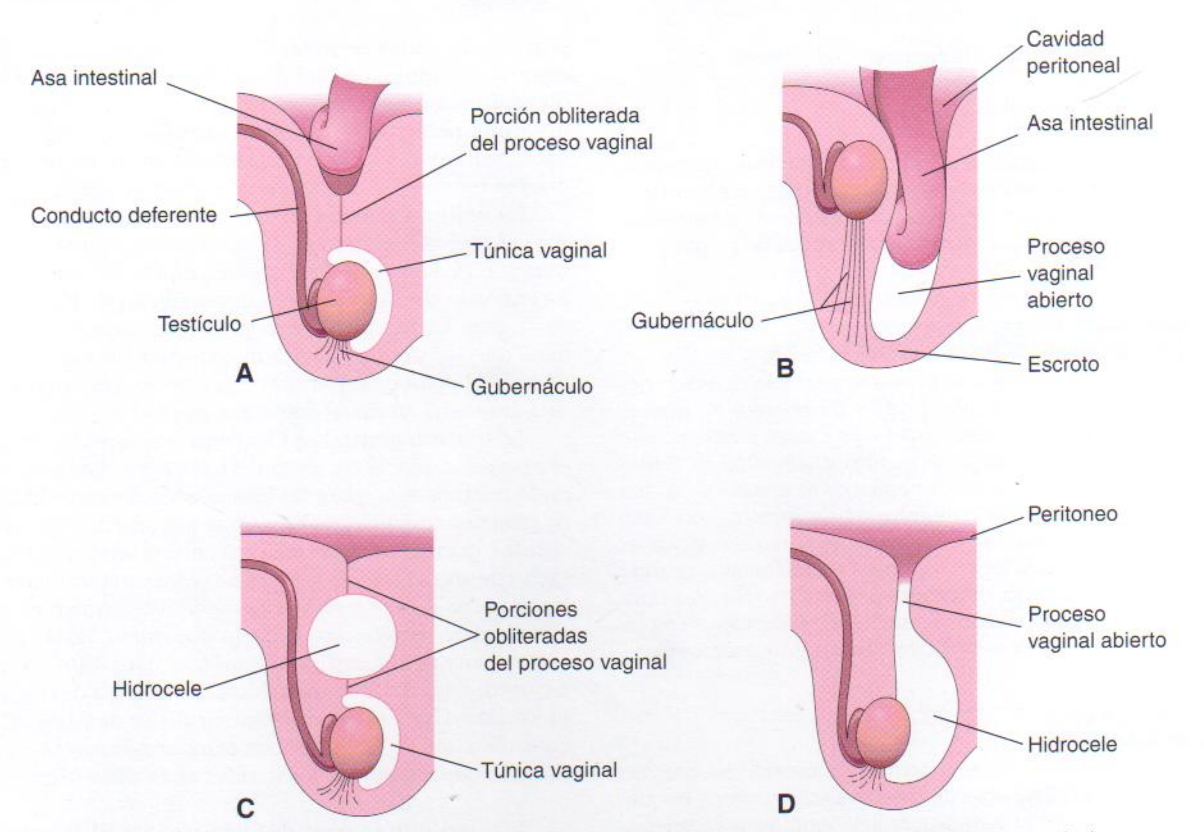


Figura 13 - 48. Diagramas de cortes sagitales que representan trastornos debidos a la falta de cierre del proceso vaginal. *A,* Hernia inguinal congénita incompleta por persistencia de la parte proximal del proceso vaginal. *B,* Hernia inguinal congénita completa en el escroto debida a persistencia del proceso vaginal. También se ilustra la criptorquidia, una malformación que suele acompañar a esta anomalía. *C,* Quiste grande o hidrocele que surge de una porción no obliterada del proceso vaginal. *D,* Hidrocele de testículo y cordón espermático consecuencia del paso de líquido peritoneal hacia un proceso vaginal abierto.

Dentro del escroto, el testículo se proyecta hacia el extremo distal del proceso vaginal. Normalmente, durante el período perinatal se oblitera el tallo conector del proceso, con lo que la **túnica vaginal** queda aislada como un saco peritoneal relacionado con el testículo (véase Figura 13-46*F*).

Descenso de los ovarios

Los ovarios también descienden desde la pared abdominal posterior hasta la pelvis, inmediatamente por debajo del borde pélvico. El gubernáculo está unido al útero cerca de la inserción de la trompa uterina. La porción craneal del gubernáculo se convierte en el **ligamento ovárico** y la caudal forma el ligamento redondo del útero (véase Figura 13-32*C*). Los **ligamentos redondos** pasan a través de los conductos inguinales y terminan en los labios mayores. El proceso vaginal, de tamaño relativamente pequeño en la mujer, normalmente se oblitera y desaparece mucho antes del nacimiento; se denomina **conducto de Nuck** a un proceso persistente.

Criptorquidia o testículos no descendidos

La criptorquidia (Gr. *kryptos,* oculto) ocurre en hasta un 30% de los varones prematuros y en un 3% a un 4% de los nacidos a término. Estas cifras se explican porque el descenso de los testículos hacia el escroto se inicia a finales del tercer trimestre. La criptorquidia puede ser unilateral o bilateral. En la mayoría de los casos, los testículos descienden hacia el escroto a finales del primer año. Cuando ambos testículos permanecen dentro o inmediatamente fuera de la cavidad abdominal, no logran madurar y es frecuente la esterilidad. Los testículos no descendidos son normales desde el punto de vista histológico al nacer, pero la falta de desarrollo y la atrofia son detectables a finales del primer año de vida. Los *testículos criptorquídicos* se pueden encontrar en la cavidad abdominal o en cualquier punto a lo largo del trayecto descendente de estas estructuras, pero por lo general se hallan en el conducto inguinal (Figura 13-47*A*). Se desconoce la causa de la mayoría de los casos de este trastorno, pero una deficiencia de la producción androgénica por los testículos fetales constituye un factor importante. Los varones con antecedentes de criptorquidia tienen un riesgo mayor de padecer cáncer testicular.

Testículos ectópicos

Después de atravesar el conducto inguinal, el testículo se puede desviar de su trayectoria habitual de descenso y alojarse en diversas localizaciones abdominales (véase Figura 13-47*B*).

- intersticio (externo a la aponeurosis del músculo oblicuo externo)

- porción proximal de la cara media del muslo
- dorsal al pene
- en el lado opuesto (ectopia cruzada)

Todos estos tipos de testículo ectópico son poco comunes, pero la **ectopia intersticial** ocurre con mayor frecuencia. El testículo ectópico se produce cuando el gubernáculo pasa a una localización anómala y el testículo lo sigue.

Hernia inguinal congénita

Si la comunicación entre la túnica vaginal y la cavidad peritoneal no se cierra (Figura 13-48*A* y *B*), aparece un **proceso vaginal persistente,** a través del cual se puede herniar un asa de intestino hacia el escroto o labio mayor (véase Figura 13-48B). En los sacos herniarios inguinales se suelen encontrar remanentes embrionarios similares al conducto deferente o el epidídimo. La hernia inguinal congénita es mucho más frecuente en varones, especialmente cuando existen testículos no descendidos. Estas hernias son también frecuentes en el caso de testículos ectópicos y en mujeres aquejadas del síndrome de insensibilidad androgénica.

Hidrocele

En algunas ocasiones, el extremo abdominal del proceso vaginal se mantiene abierto, pero es excesivamente pequeño para permitir la herniación del intestino (véase Figura 13-48*D*). El líquido peritoneal pasa hacia el proceso vaginal abierto y forma un **hidrocele testicular.** Cuando la porción media de dicho proceso permanece abierta, el líquido se puede acumular y dar lugar a un **hidrocele del cordón espermático** (véase Figura 13-48*C*).

Resumen del aparato genitourinario

El aparato genitourinario se desarrolla a partir de:

- mesodermo intermedio
- mesotelio que recubre la cavidad abdominal
- endodermo del seno urogenital

El aparato urinario inicia su desarrollo alrededor de tres semanas antes que sea evidente el aparato genital. Se forman tres sistemas sucesivos de riñones:

- los *pronefros*, estructuras vestigiales no funcionales
- los *mesonefros*, que actúan como órganos excretores temporales
- los *metanefros*, que se convierten en los riñones permanentes

Los **metanefros** o **riñones permanentes** se desarrollan a partir de dos orígenes:

- el *divertículo metanéfrico*, o yema ureteral, que da lugar al uréter, pelvis renal, cálices y conductos colectores
- la *masa metanéfrica de mesodermo intermedio*, que origina las nefronas

Al principio, los riñones se localizan en la pelvis, pero «ascienden» de forma gradual hasta el abdomen. Esta aparente migración es consecuencia del crecimiento desproporcionado de las regiones lumbar y sacra fetales. Son frecuentes las anomalías del desarrollo de riñón y uréteres. La división incompleta del divertículo metanéfrico da lugar a un uréter doble y riñón supernumerario. La falta de «ascenso» del riñón desde su posición embrionaria hasta la pelvis origina un riñón ectópico con rotación anómala.

La **vejiga urinaria** se desarrolla a partir del seno urogenital y el mesénquima esplácnico circundante. La uretra femenina y casi toda la masculina tienen un origen similar. La **extrofia de la vejiga** es consecuencia de una anomalía de la pared corporal ventral posterior poco frecuente que hace que la pared posterior de la vejiga urinaria se protruya hacia la pared abdominal. En varones, el **epispadias** es una anomalía asociada frecuentemente.

El **aparato genital** se forma en asociación estrecha con el aparato urinario o excretor. El sexo genético se establece en la fecundación, pero las gónadas no comienzan a adquirir sus características sexuales hasta la séptima semana. Las **células germinales primitivas** se forman en la pared del saco vitelino a lo largo de la cuarta semana y migran hacia las gónadas en desarrollo, donde se diferencian en células germinales (ovogonias/espermatogonias). Los genitales externos no adquieren características masculinas o femeninas definidas hasta la duodécima semana. Los órganos reproductores se desarrollan a partir de primordios idénticos en ambos sexos. Durante esta *etapa indiferente,* el embrión tiene la capacidad de desarrollar sexo masculino o femenino.

El sexo gonadal se determina por el factor determinante de testículos (TDF) del cromosoma Y. Este factor se localiza en la región determinante del sexo (SRY) del brazo corto del cromosoma Y. El TDF controla la diferenciación testicular. Las células intersticiales (de Leydig) producen testosterona, la cual estimula el desarrollo de los conductos mesonéfricos para originar conductos genitales masculinos y también el desarrollo de los genitales externos indiferentes en pene y escroto. Una **sustancia inhibidora mülleriana** (SIM) fabricada por las células de Sertoli de los testículos inhibe el desarrollo de los conductos paramesonéfricos (primordios de los conductos genitales femeninos).

Los ovarios se forman en ausencia de un cromosoma Y y en presencia de dos cromosomas X; los conductos mesonéfricos sufren un proceso de involución, los paramesonéfricos originan el útero y trompas uterinas, la vagina se desarrolla a partir de la placa vaginal derivada del seno urogenital y los genitales externos indiferentes dan lugar al clítoris y labios (mayores y menores).

Las personas con **hermafroditismo verdadero,** un trastorno intersexual muy poco frecuente, poseen tejido ovárico y testicular, así como genitales internos y externos variables. Los errores acontecidos en la diferenciación sexual causan seudohermafroditismo. El **seudohermafroditismo masculino** es consecuencia de la falta de producción de cantidades suficientes de hormonas masculinizantes por parte de los testículos fetales, o bien de la insensibilidad del tejido de las estructuras sexuales. El **seudohermafroditismo femenino** suele ser debido a la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), un trastorno de las glándulas suprarrenales fetales que origina un exceso de producción de andrógenos y masculinización de los genitales externos.

La mayoría de las anomalías del aparato genital femenino, como el **útero doble,** se deben a la fusión incompleta de los conductos paramesonéfricos. La **criptorquidia** y los **testículos ectópicos** se deben a anomalías del descenso testicular. La **hernia inguinal congénita** y el hidrocele

son debidas a la persistencia del proceso vaginal. La falta de fusión de los pliegues urogenitales en varones da lugar a diversos tipos de **hipospadias**.

Problemas con orientación clínica

Caso 13-1

Una niña de cuatro años de edad aún usaba pañales porque se orinaba constantemente. El pediatra observó orina procedente de la vagina de la niña. Una urografía intravenosa mostró dos pelvis renales y dos uréteres en el lado derecho. Se observó que uno de los uréteres entraba claramente en la vejiga, pero la desembocadura del otro no se llegó a identificar con exactitud. Un urólogo especializado en pediatría exploró a la niña bajo anestesia general y observó un orificio pequeño en la pared posterior de la vagina. Introdujo un catéter delgado en ella e inyectó una solución radiopaca. Esta intervención mostró que el orificio de la vagina representaba la desembocadura del segundo uréter.

- ¿Cuál es el fundamento embriológico de las dos pelvis renales y los dos uréteres?
- Describa el fundamento embriológico del orificio ureteral ectópico.
- ¿Cuál es la base anatómica del goteo continuo de orina hacia la vagina?

Caso 13-2

Un varón joven con lesiones graves sufrió una parada cardíaca. Después de la reanimación cardiopulmonar (RCP), su corazón comenzó a latir de nuevo, pero no presentó respiraciones espontáneas. Se inició la respiración artificial, pero no se observaron evidencias electroencefalográficas (EEG) de actividad cerebral. Después de dos días, los familiares del enfermo aceptaron que no había esperanza de recuperación y pidieron que se donaran los riñones para trasplante. El radiólogo llevó a cabo el cateterismo de la arteria femoral y una aortografía (observación radiológica de la aorta y sus ramas). Esta técnica mostró una única arteria renal grande en la derecha, pero dos arterias renales en la izquierda: una de tamaño mediano y otra pequeña. Sólo se utilizó el riñón derecho para el trasplante porque resulta más complicado implantar arterias pequeñas. La anastomosis de la arteria renal accesoria pequeña en la aorta sería difícil por su tamaño y una parte del riñón moriría si una de las arterias no se anastomosara satisfactoriamente.

- ¿Son frecuentes las arterias renales accesorias?
- ¿Cuál es el fundamento embriológico de las dos arterias renales izquierdas?
- ¿En qué otras circunstancias tendría importancia clínica una arteria renal accesoria?

Caso 13-3

Una mujer de 32 años de edad con antecedentes recientes de dolor tipo cólico e hipersensibilidad en el bajo abdomen se sometió a una laparotomía por sospecha de embarazo ectópico. La operación descubrió un embarazo en un cuerno uterino derecho rudimentario. Se extirpó por completo el cuerno uterino gestante.

- ¿Es común este tipo de anomalía uterina?
- ¿Cuál el fundamento embriológico del cuerno uterino rudimentario?

Caso 13-4

Durante la exploración física de un varón recién nacido se observó que la uretra se abría en la superficie ventral del pene en la unión del glande y el cuerpo (diáfisis). El glande estaba incurvado hacia la cara inferior del pene.

- Indique los términos médicos empleados en las anomalías descritas.
- ¿Cuál es el fundamento embriológico del orificio uretral anómalo?
- ¿Es frecuente esta anomalía? Comente su etiología.

Caso 13-5

Se impidió a una mujer de 20 años competir en las Olimpiadas porque su prueba de frotis bucal era negativa para cromatina, lo que indicaba que tenía una dotación cromosómica sexual masculina.

- ¿Se trata de un varón o de una mujer?
- ¿Cuál es la base probable del fracaso en la prueba de cromatina del sexo?
- ¿Existe un fundamento anatómico para no permitirle competir en las Olimpiadas?

Caso 13-6

Un niño de 10 años de edad sufrió dolor en la ingle izquierda cuando intentaba levantar una caja pesada. Posteriormente observó un bulto en esa zona. Cuando le comentó a su madre la existencia del bulto, ella solicitó una consulta con el médico de familia. Después de la exploración física, se diagnosticó una hernia inguinal indirecta.

- Explique el fundamento embriológico de este tipo de hernia inguinal.
- Basándose en sus conocimientos embriológicos, indique las capas del cordón espermático que recubrirían el saco herniario.

El análisis de estos problemas aparece al final del libro.

Bibliografía y lecturas recomendadas

American Academy of Pediatrics: Evaluation of the newborn with developmental anomalies of the external genitalia. *Pediatrics 106*:138, 2000.

Belman AB: Hypospadias update. *Urology 49*:166, 1997.

Belville C, Josso N, Picard J-Y: Persistence of Müllerian derivatives in males. *Am J Med Genet (Semin Med Genet) 89*:218, 1999.

Bendon RW: Oligohydramnios. *Frontiers in Fetal Health* 2:10, 2000.

Byrne J, Nussbaum-Blask A, Taylor WS, et al: Prevalence of Müllerian duct anomalies detected by ultrasound. *Am J Med Genet 94*:9, 2000.

de Santa-Barbara P, Moniot B, Poulat F, et al: Expression and subcellular localization of SF-1, SOX9, WTN1, and AMH proteins during early human testicular development. *Dev Dyn 217*:293, 2000.

DiGeorge AM: Hermaphroditism. *In* Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996.

Filly RA, Feldstein VA: Ultrasound evaluation of the genitourinary system. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Gasser B, Mauss Y, Ghnassia JP, et al: A quantitative study of normal nephrogenesis in the human fetus: its implication in the natural history of kidney changes due to low obstructive uropathies. *Fetal Diagn Ther 8*:371, 1993.

Gill FT: Umbilical hernia, inguinal hernias, and hydroceles in children: diagnostic clues for optimal management. *J Pediatr Health Care 12*:231, 1998.

Habert R, Lejeune H, Saez JM: Origin, differentiation and regulation of fetal and adult Leydig cells. *Mol Cell Endocrinol 179*:47, 2001.

Hay ED: Epithelial-mesenchymal transitions. *Seminars in Devel Biol 1*:347, 1990.

Hecht NB: Molecular mechanism of male germ cell differentiation. *BioEssays 20*:555, 1998.

Josso N, di Clemente N, Gouedard L: Anti-Müllerian hormone and its receptors. *Mol Cell Endocrinol 179*:25, 2001.

Kitajewski J, Sassoon D: The emergence of molecular gynecology: homeobox and Wirt genes in the female reproductive tract. *BioEssays 22*:902, 2000.

Kuure S, Vuolteenaho R, Vainio S: Kidney morphogenesis: cellular and molecular regulation. *Mech Dev 92*:19, 2000.

Martinez-Frias ML, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, et al: Exstrophy of the cloaca and exstrophy of the bladder: two different expressions of a primary field defect. *Am J Med J 99*:261, 2001.

McElreavey K, Fellous M: Sex determination and the Y chromosome. *Am J Med Genet (Semin Med Genet) 89*:176, 1999.

Moore KL: The development of clinical sex chromatin tests. *In* Moore KL (ed): *The Sex Chromatin*. Philadelphia, WB Saunders, 1966.

Moore KL, Dalley AF: *Clinically Oriented Anatomy*, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999.

Muram D: Developmental anomalies. *In* Copeland LJ, et al (eds): *Textbook of Gynecology*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Neri G, Opitz J: Syndromal (and Nonsyndromal) forms of male pseudohermaphroditism. *Am J Med Genet (Semin Med Genet) 89*:201, 1999.

Ostrer H: Sex determination: lessons from families and embryos. *Clin Genet 59*:207, 2001.

Persaud TVN: Embryology of the female genital tract and gonads. *In* Copeland LJ, Jarrell J (eds): *Textbook of Gynecology*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Piscione TD, Rosenblum ND: The malformed kidney: how gene mutations perturb developmental pathways. *Frontiers in Fetal Health 2*:14, 2000.

Powell DM, Newman KD, Randolph J: A proposed classification of vaginal anomalies and their surgical correction. *J Pediatr Surg 30*:271, 1995.

Pryor JL, Kent-First M, Muallem A, et al: Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. *New Engl J Med 336*:534, 1997.

Schedl A, Hastie ND: Cross-talk in kidney development. *Current Opin Gen Develop 10*:543, 2000.

Simpson JL: Genetics of the female reproductive ducts. *Am J Med Genet (Semin Med Genet) 89*:224, 1999.

Soffer SZ, Rosen NG, Hong AR, et al: Cloacal exstrophy: a unified management plan. *J Pediatr Surg 35*:932, 2000.

Stasko SE, Wagner GF: Stanniocalcin gene expression during mouse urogenital development: a possible role in mesenchymal-epithelial signaling. *Dev Dyn 220*:49, 2001.

Trimble EL: Update on diethylstilbestrol. *Obstet Gynecol 56*:187, 2001.

Veitia RA, Salas-Cortes L, Ottolenghi C, et al: Testis determination in mammals: more questions than answers. *Mol Cell Endocrinol 179*:3, 2001.

Ward CJ, Hogan MC, Rossetti S, et al: The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *Nature Genet 30*:259, 2002.

Wensing CJG: The embryology of testicular descent. *Hormone Res 30*:144, 1988.

Witschi E: Migration of the germ cells of human embryos from the yolk sac to the primitive gonadal folds. *Contr Embryol Carneg Instn 32*:67, 1948.

Woolf AS: The life of the human kidney before birth: its secrets unfold. *Ped Res 49*:8, 2001.

Woolf AS: A molecular and genetic view of human renal and urinary tract malformations. *Kidney Int 58*:500, 2000.



El aparato cardiovascular

El aparato cardiovascular es el primer sistema importante en funcionar en el embrión. El corazón y el aparato vascular primitivos aparecen a mediados de la tercera semana del desarrollo embrionario. *El corazón comienza a funcionar al principio de la cuarta semana.* Este desarrollo cardíaco precoz es necesario porque el embrión que crece rápidamente no puede satisfacer sus requerimientos nutritivos y de oxígeno únicamente por difusión. Por consiguiente, es preciso un método eficiente de adquisición de oxígeno y nutrientes a partir de la sangre materna y de eliminación del dióxido de carbono y los productos de desecho. El aparato cardiovascular procede principalmente de:

- *mesodermo esplácnico*, que forma el primordio del corazón (Figura 14-1*A* y *B*)
- *mesodermo paraxial y lateral* cerca de las placodas óticas (áreas ectodérmicas engrosadas situadas hacia la mitad del rombencéfalo), a partir del cual se desarrollan los oídos internos
- células de la cresta neural de la región situada entre las vesículas óticas (primordios de los laberintos membranosos de los oídos internos) y los límites caudales del tercer par de somitas

El desarrollo de los vasos sanguíneos o **angiogénesis** se describe en el Capítulo 4. Los vasos sanguíneos primitivos no se pueden diferenciar como arterias o venas, pero se denominan según su destino y relación futuras con el corazón.

Desarrollo inicial del corazón y los vasos

El primer indicio del corazón es la aparición de unas hileras endoteliales pares, los **cordones angioblásticos,** en el mesodermo cardiogénico durante la tercera semana (véase Figura 14-1*B* y *C*). Estos cordones se canalizan y forman los **tubos cardíacos,** que se fusionan para dar lugar al corazón tubular a finales de la tercera semana (Figura 14-7). El corazón comienza a latir a los 22 a 23 días (Figura 14-2). Una influencia inductora del endodermo anterior estimula la formación inicial del corazón. El flujo sanguíneo se inicia a lo largo de la cuarta semana y se puede visualizar mediante ecografía Doppler (Figura 14-3). Una cascada de genes reguladores y de moléculas de señalización controla el desarrollo del corazón y de los vasos sanguíneos.

Desarrollo de las venas asociadas al corazón

Tres pares de venas drenan el corazón tubular de un embrión de cuatro semanas (véase Figura 14-2):

- *Venas vitelinas*, que transportan la sangre poco oxigenada del saco vitelino.
- *Venas umbilicales*, que llevan sangre bien oxigenada desde la placenta primitiva.
- *Venas cardinales comunes*, que devuelven sangre poco oxigenada desde el cuerpo del embrión.

Las **venas vitelinas** siguen el tallo vitelino hacia el embrión. Este *tallo vitelino* es un tubo estrecho que conecta el saco vitelino con el intestino medio (véase Figura 12-1). Después de atravesar el septum transversum, las venas vitelinas penetran en el extremo venoso del corazón, el **seno venoso** (véanse Figuras 14-2 y 14-4*A*). A medida que el primordio hepático crece hacia el septum transversum (véase Capítulo 12), los *cordones hepáticos* se anastomosan alrededor de espacios pre-existentes revestidos de endotelio. Estos espacios, los primordios de los **sinusoides hepáticos,** se

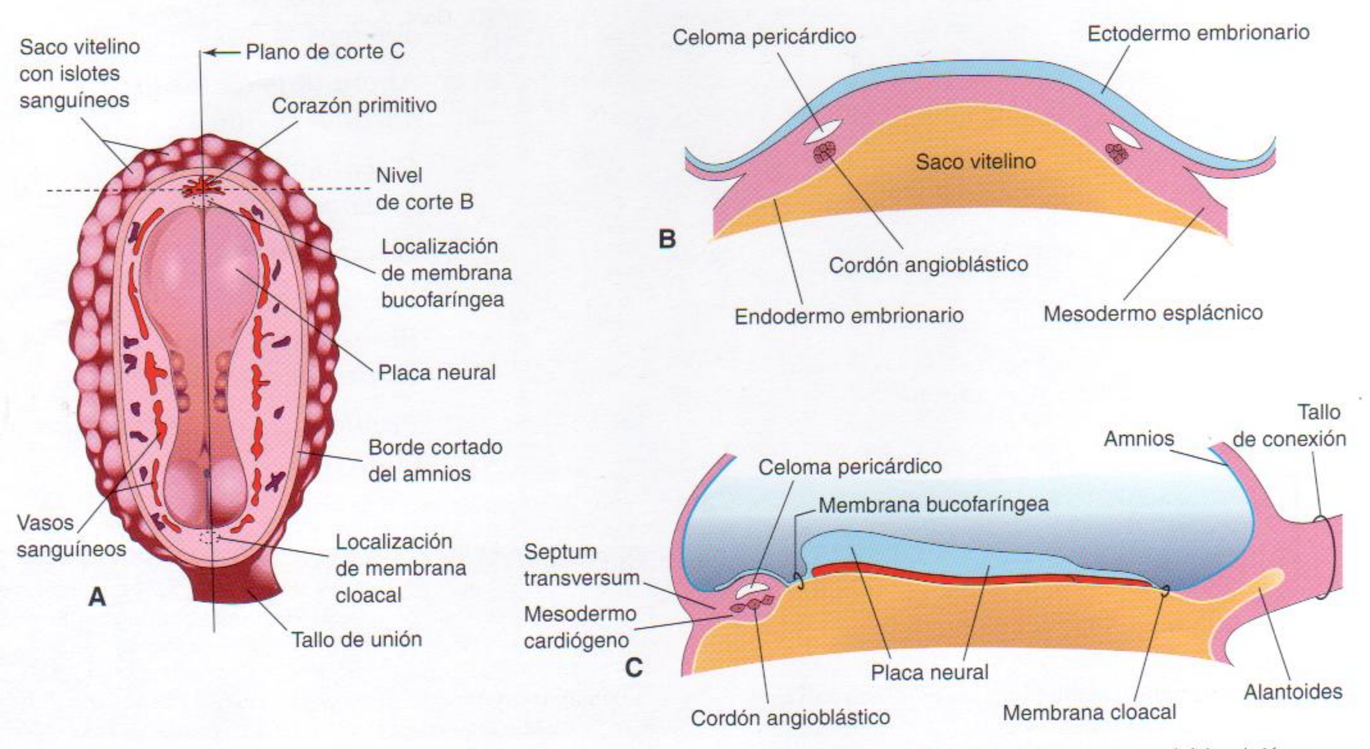


Figura 14 - 1. Desarrollo inicial del corazón. *A,* Dibujo de una vista dorsal de un embrión (alrededor de 18 días). *B,* Corte transversal del embrión que muestra los cordones angioblásticos y su relación con el celoma pericárdico. *C,* Corte longitudinal del embrión que ilustra la relación de los cordones angioblásticos con la membrana bucofaríngea, celoma pericárdico y septum transversum.

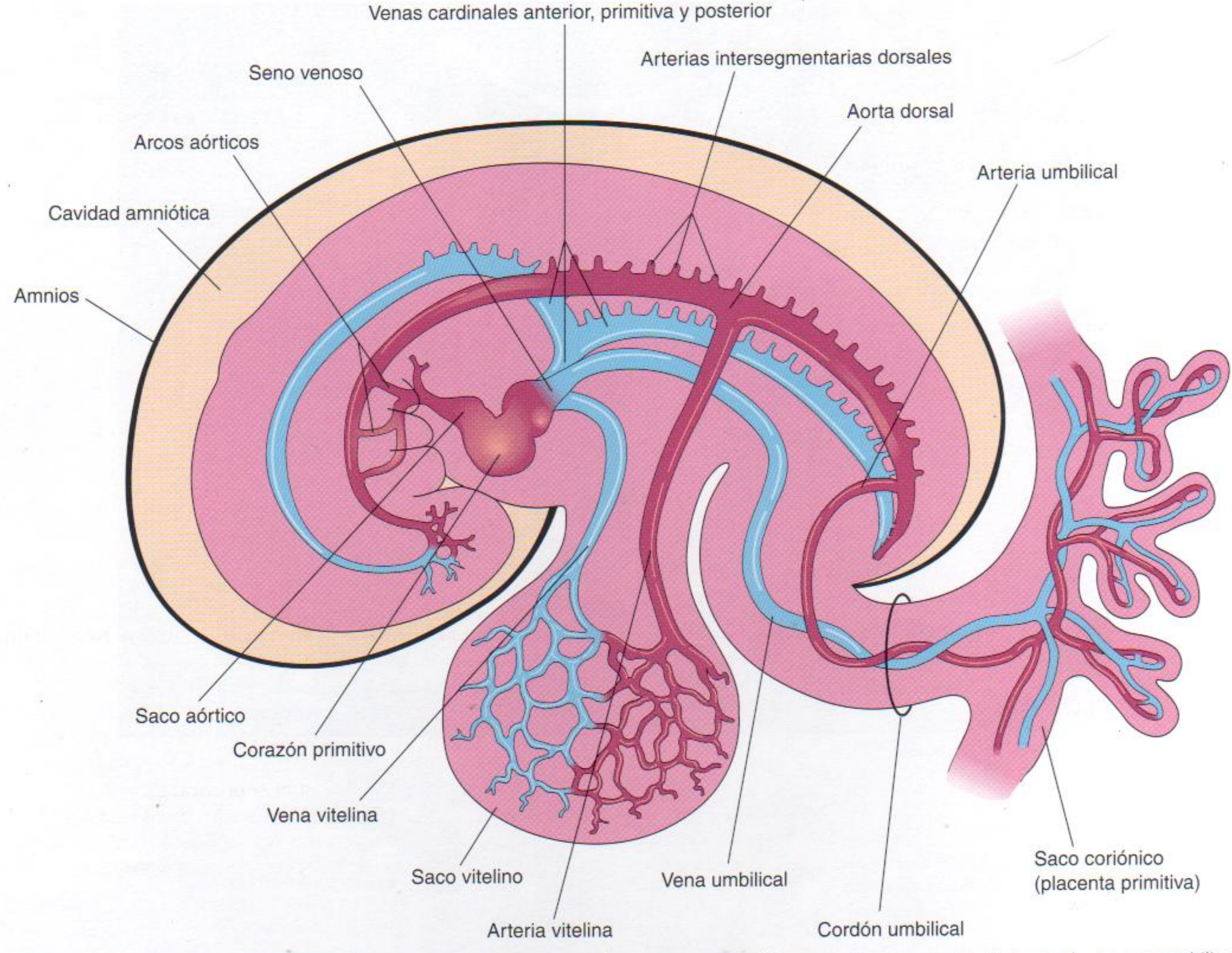


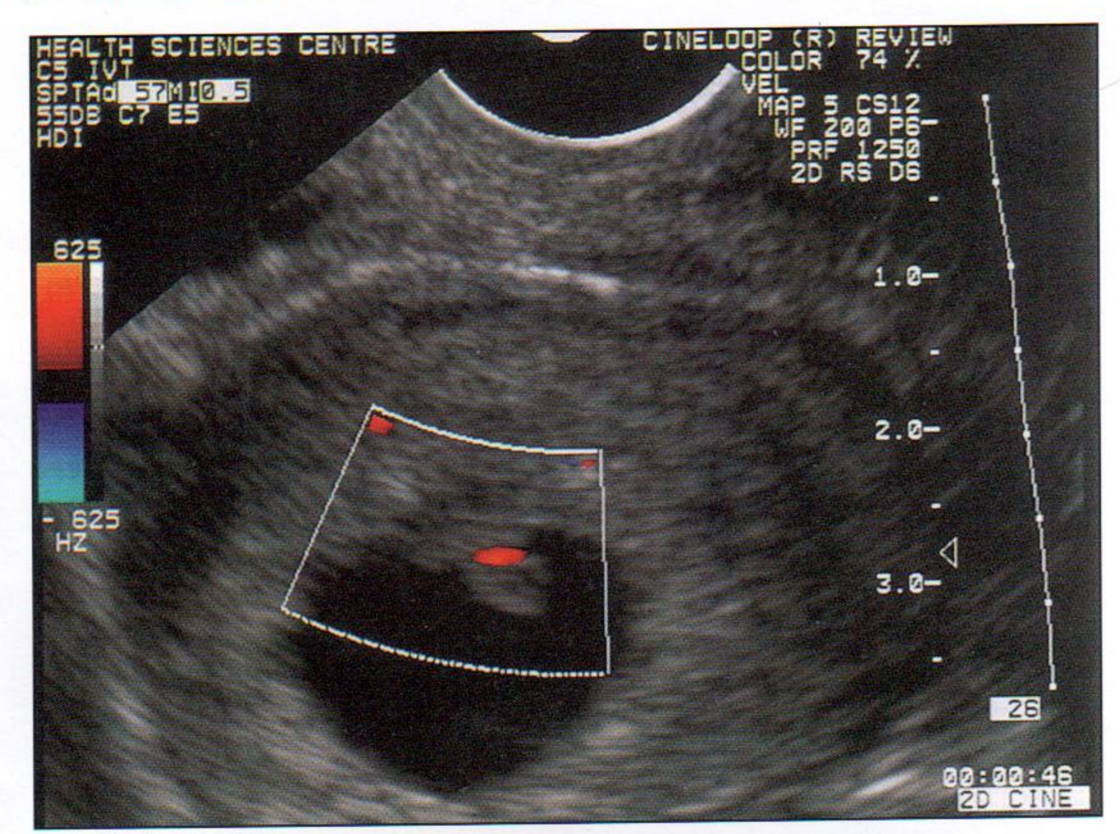
Figura 14 - 2. Dibujo del aparato cardiovascular embrionario (unos 26 días), que muestra únicamente los vasos en el lado izquierdo. La vena umbilical lleva sangre bien oxigenada y nutrientes del corion (parte embrionaria de la placenta) al embrión. Las arterias umbilicales llevan sangre poco oxigenada y productos de desecho del embrión al corion.

unen posteriormente a las venas vitelinas. Las **venas hepáticas** se forman a partir de los restos de la vena vitelina derecha en la región del hígado en desarrollo. La **vena porta** se desarrolla a partir de una red anastomótica constituida por las venas vitelinas situadas alrededor del duodeno (Fig. 14-5*B*).

Las **venas umbilicales** corren a cada lado del hígado y portan sangre bien oxigenada de la placenta hasta el seno venoso. Conforme se desarrolla el hígado, las venas umbilicales pierden su conexión con el corazón y desembocan en el hígado. La vena umbilical derecha desaparece durante la séptima semana, dejando la vena umbilical izquierda como único vaso que lleva sangre bien oxigenada desde la placenta hasta el embrión. La transformación de las venas umbilicales se puede resumir del siguiente modo (véase Figura 14-5):

- La vena umbilical derecha y la porción caudal de la vena umbilical izquierda entre el hígado y el seno venoso degeneran.
- La porción caudal persistente de la vena umbilical izquierda se convierte en la **vena umbilical**, la cual transporta toda la sangre de la placenta al embrión.
- Se desarrolla una gran comunicación venosa, el **conducto venoso,** dentro del hígado (véase Figura 14-5*B*) y conecta la vena umbilical con la vena cava inferior (VCI). El conducto venoso es una forma de evitar el hígado, permitiendo el paso directo de la mayor parte de la sangre de la placenta al corazón sin atravesar las redes capilares del hígado.

Las **venas cardinales** (véanse Figuras 14-2 y 14-4*A*) constituyen el principal sistema venoso de drenaje del embrión. Las venas cardinales anterior y posterior drenan las partes craneal y caudal del embrión, respectivamente. Las venas cardinales posterior y anterior se unen a las **venas cardinales comunes,** que entran en el **seno venoso** (véase Figura 14-2). A lo largo de la octava semana del desarrollo embrionario, las **venas cardinales anteriores** se conectan por una anastomosis (véase Figura 14-5*A* y *B*), derivando sangre de la vena cardinal anterior izquierda a la derecha. Esta derivación anastomótica se convierte en la **vena braquiocefálica izquierda** cuando degenera la porción caudal de la vena cardinal anterior izquierda (véanse Figuras 14-4*D* y 14-5*C*). La **vena cava superior** (VCS) se forma a partir de la vena cardinal anterior derecha y la vena cardinal común derecha.



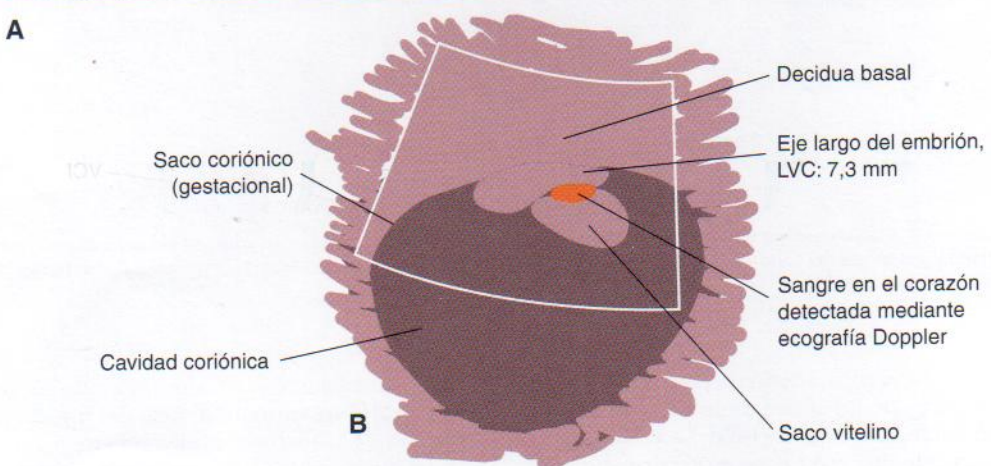


Figura 14 - 3. *A,* Ecografía de un embrión de cinco semanas (longitud vértex-coxis: 7,3 mm) y su saco vitelino dentro del saco coriónico (gestacional). El corazón pulsátil del embrión se visualizó por medio de ecografía Doppler. *B,* Esquema de la ecografía para orientación e identificación de estructuras. (Cortesía del Dr. E. A. Lyons, Professor of Radiology and Obstetrics and Gynecology, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

Las **venas cardinales posteriores** se desarrollan fundamentalmente a partir de los vasos mesonéfricos (riñones provisionales) y desaparecen en gran medida con esos riñones transitorios (véase Capítulo 13). Los únicos derivados adultos de las venas cardinales posteriores son la *raíz de la vena ácigos* y las *venas ilíacas comunes* (véase Figura 14-4*D*). Las venas subcardinal y supracardinal sustituyen gradualmente y complementan a las venas cardinales posteriores. Las **venas subcardinales** aparecen en primer lugar (véase Figura 14-4*A*) y están conectadas entre sí por medio de anastomosis subcardinales y con las venas cardinales posteriores a través de los sinusoides mesonéfricos. Las venas subcardinales forman el tronco de la vena renal izquierda, venas suprarrenales, venas gonadales (testicular y ovárica) y un segmento de la VCI (véase Figura 14-4*D*). Las **venas supracardinales** constituyen el último par de vasos en formarse y se interrumpen en la región de los riñones (véase Figura 14-4*C*). Se unen por medio de una anastomosis en posición craneal respecto a éstos, representada en el adulto por las **venas ácigos** y **hemiácigos** (véanse Figuras 14-4*D* y 14-5*C*). Caudal a los riñones, la vena supracardinal izquierda degenera, mientras que la derecha se convierte en la parte inferior de la VCI (véase Figura 14-4*D*).

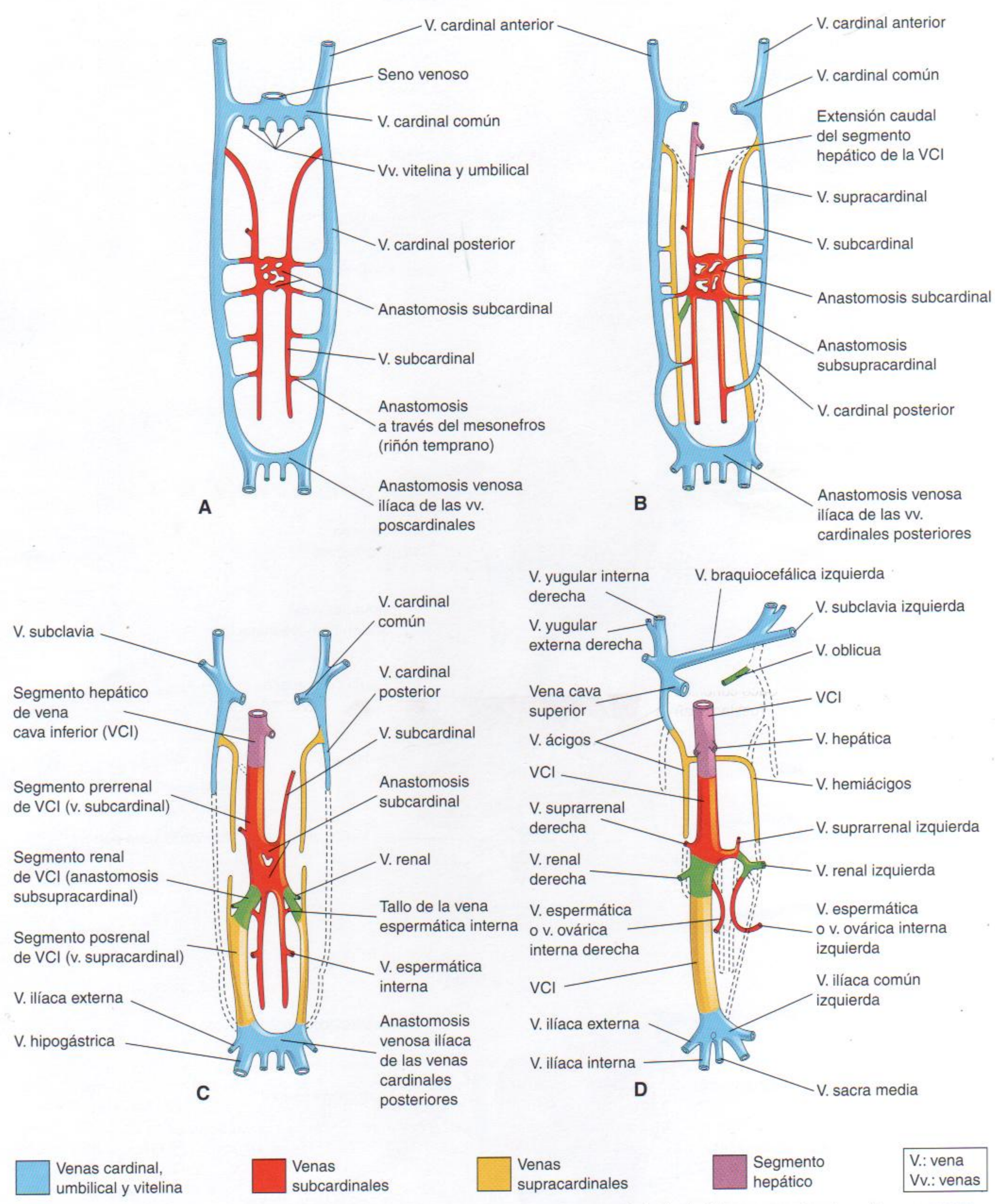
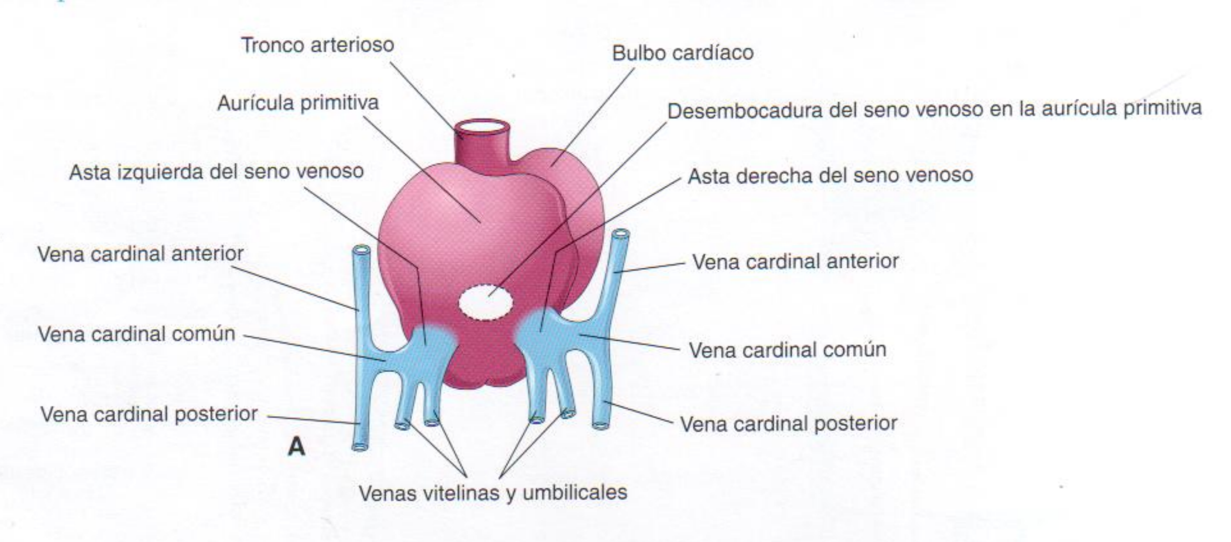
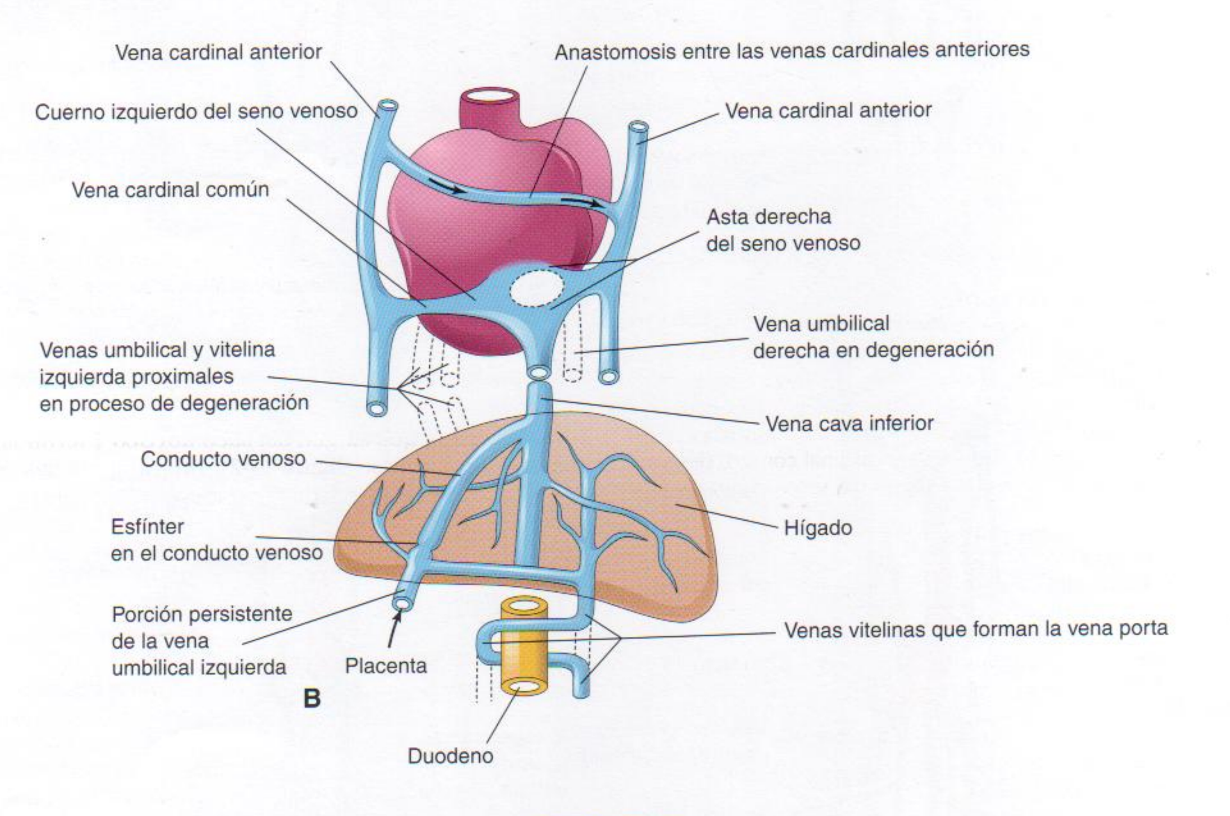


Figura 14 - 4. Dibujos de las venas primitivas del tronco en un embrión humano (vistas ventrales). Al principio, se encuentran tres sistemas venosos: las venas umbilicales del corion, las vitelinas del saco vitelino y las cardinales del cuerpo del embrión. A continuación aparecen las venas subcardinales y, finalmente, se desarrollan las supracardinales. *A,* Seis semanas. *B,* Siete semanas. *C,* Ocho semanas. *D,* Adulto. Los dibujos ilustran las transformaciones que dan lugar al patrón venoso del adulto. (Modificado de Arey LB: *Developmental Anatomy,* 7.ª ed. revisada. Filadelfia, WB Saunders, 1974.)





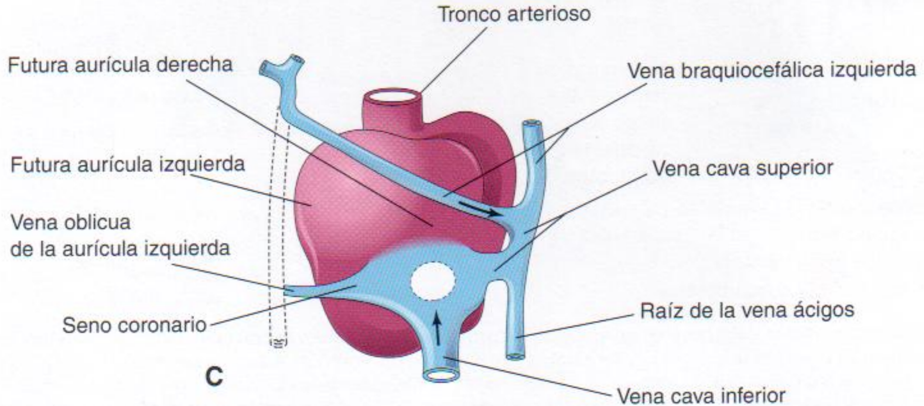


Figura 14 - 5. Vistas dorsales del corazón en desarrollo. *A,* Durante la cuarta semana (alrededor de 24 días); se muestran aurícula primitiva y seno venoso y las venas que drenan en ellos. *B,* Siete semanas; se ilustran el asta derecha del seno venoso cuyo tamaño ha crecido y la circulación venosa a través del hígado. Los órganos no se han dibujado a escala. *C,* Ocho semanas; se indican los derivados adultos de las venas cardinales.

Desarrollo de la vena cava inferior

La vena cava inferior (VCI) se forma por una serie de cambios en las venas primitivas del tronco que se producen conforme la sangre, que regresa de la parte caudal del embrión, se desvía del lado izquierdo al derecho del cuerpo. La VCI consta de cuatro segmentos principales (Fig 14-4*C*):

- un *segmento hepático* derivado de la vena hepática (parte proximal de la vena vitelina derecha) y sinusoides hepáticos
- un *segmento prerrenal* que proviene de la vena subcardinal derecha
- un *segmento renal* procedente de la anastomosis subcardinal-supracardinal
- un *segmento posrenal* formado a partir de la vena supracardinal derecha

Anomalías de la vena cava

Las múltiples transformaciones que ocurren durante la formación de la VCS y la VCI justifican las variaciones en su forma adulta, aunque no son frecuentes. La anomalía más común es la VCS izquierda persistente que drena a la aurícula derecha a través del orificio aumentado del *seno coronario* (Figura 14-6), un tronco corto que recibe la mayoría de las venas cardíacas. La anomalía más frecuente de la VCI es la interrupción de su trayecto abdominal; como resultado de ello, la sangre de las extremidades inferiores, abdomen y pelvis drena al corazón a través del sistema de la vena ácigos.

Vena cava superior doble
La persistencia de la vena cardinal anterior izquierda produce una VCS izquierda; por consiguiente, existen dos venas cavas superiores (véase Figura 14-6). La anastomosis que forma habitualmente la vena braquiocefálica izquierda es pequeña o falta. La VCS izquierda anómala, derivada de las venas cardinal anterior izquierda y cardinal común, desemboca en la aurícula derecha a través del seno coronario.

Vena cava superior izquierda
La vena cardinal anterior izquierda y la vena cardinal común pueden formar una VCS izquierda, y la vena cardinal anterior derecha y la vena cardinal común, que normalmente dan lugar a la VCS, degeneran. De este modo, la vena braquiocefálica transporta la sangre del lado derecho a la VCS izquierda rara, que desemboca en el seno coronario.

Ausencia de segmento hepático de la VCI
En algunas ocasiones no se forma el segmento hepático de la VCI. Como consecuencia de ello, la sangre de las partes inferiores del cuerpo drena hacia la aurícula derecha a través de las venas ácigos y hemiácigos. Las venas hepáticas se abren por separado en la aurícula derecha.

Vena cava inferior doble
En ciertos casos poco frecuentes, la VCI situada por debajo de las venas renales está representada por dos vasos. Por lo general, la izquierda es de tamaño mucho menor. Posiblemente, este trastorno es consecuencia de la falta de anastomosis entre las venas del tronco (véase Figura 14-4*B*). Como resultado de ello, la parte inferior de la vena supracardinal izquierda se mantiene como una segunda VCI.

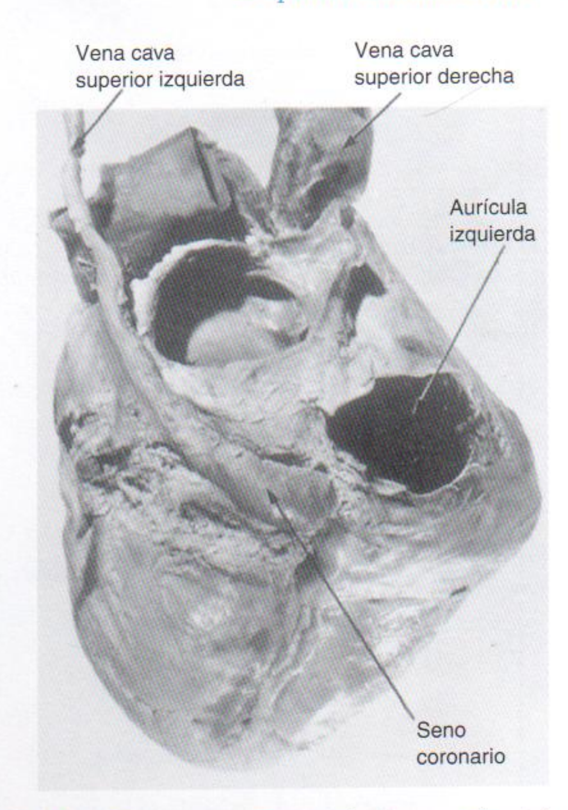


Figura 14 - 6. Fotografía de la cara posterior de un corazón adulto con vena cava superior doble. Se han retirado algunas partes de las paredes de la aurícula. La pequeña vena cava superior izquierda desemboca en el seno coronario.

Arcos aórticos y otras ramas de la aorta dorsal

A medida que los *arcos faríngeos* se forman durante las semanas cuarta y quinta, son irrigados por unas arterias, los **arcos aórticos,** que surgen del **saco aórtico** y terminan en la aorta dorsal (véase Figura 14-2). Inicialmente, las aortas dorsales pares recorren todo el eje longitudinal del embrión, pero enseguida se fusionan y forman una **aorta dorsal** única, en posición caudal respecto a los arcos faríngeos.

Arterias intersegmentarias

Alrededor de treinta ramas de la aorta dorsal, las **arterias intersegmentarias dorsales,** pasan entre los somitas y sus derivados y transportan sangre hasta ellas (véase Figura 14-2). Las arterias intersegmentarias dorsales del cuello se unen y forman una arteria longitudinal en cada lado, la **arteria vertebral.** La mayor parte de las conexiones originales de las arterias intersegmentarias con la aorta dorsal desaparecen. En el tórax, las arterias intersegmentarias dorsales persisten como las **arterias intercostales.** Casi todas las arterias intersegmentarias del abdomen se convierten en **arterias lumbares,** pero el quinto par de arterias intersegmentarias lumbares se mantiene como las **arterias ilíacas comunes.** En la región sacra, las arterias intersegmentarias forman las **arterias sacras laterales.** El extremo caudal de la aorta dorsal se convierte en la arteria sacra media.

Destino de las arterias vitelina y umbilical

Las ramas ventrales impares de la aorta dorsal irrigan el saco vitelino, la alantoides y el corion (véase Figura 14-2). Las **arterias vitelinas** pasan al saco vitelino y después al intestino primitivo, el cual se forma a partir de la porción incor-

porada del saco vitelino. Se mantienen tres arterias vitelinas:

- *arteria celíaca* al intestino anterior
- *arteria mesentérica superior* al intestino medio
- *arteria mesentérica inferior* al intestino posterior

Las **arterias umbilicales** pares pasan a través del tallo de conexión (posteriormente, *cordón umbilical*) y se continúan con los vasos del corion, la parte embrionaria de la placenta (véase Capítulo 7). Las arterias umbilicales transportan sangre poco oxigenada hacia la placenta (véase Figura 14-2). Las partes proximales de estas arterias se convierten en las *arterias ilíacas internas* y *arterias vesicales superiores*, mientras que sus porciones distales se obliteran después del nacimiento y se transforman en los *ligamentos umbilicales mediales*. Las principales modificaciones que dan origen al sistema arterial definitivo, especialmente la *transformación de los arcos aórticos*, se describe en secciones posteriores.

Desarrollo posterior del corazón

El primordio del corazón se observa por primera vez a los 18 días (véase Figura 14-1). En el **área cardiógena,** las células mesenquimales esplácnicas ventrales respecto del

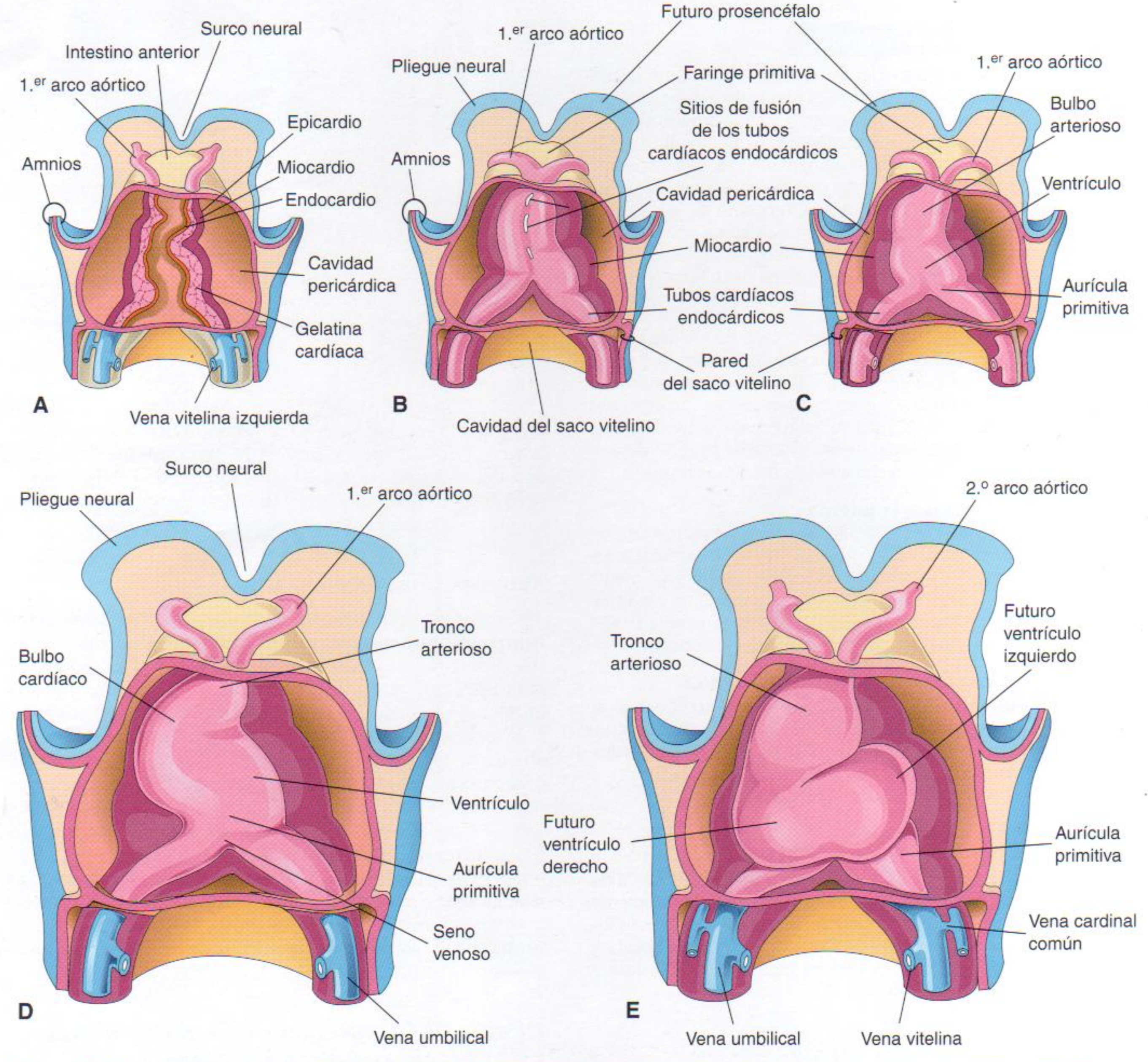
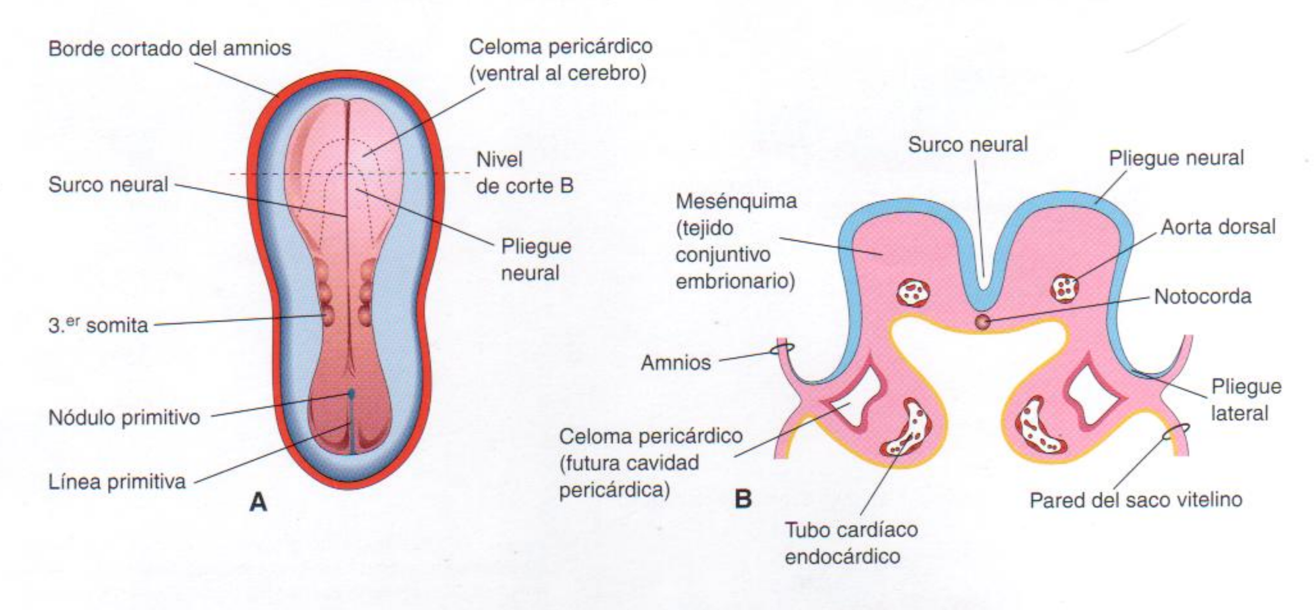
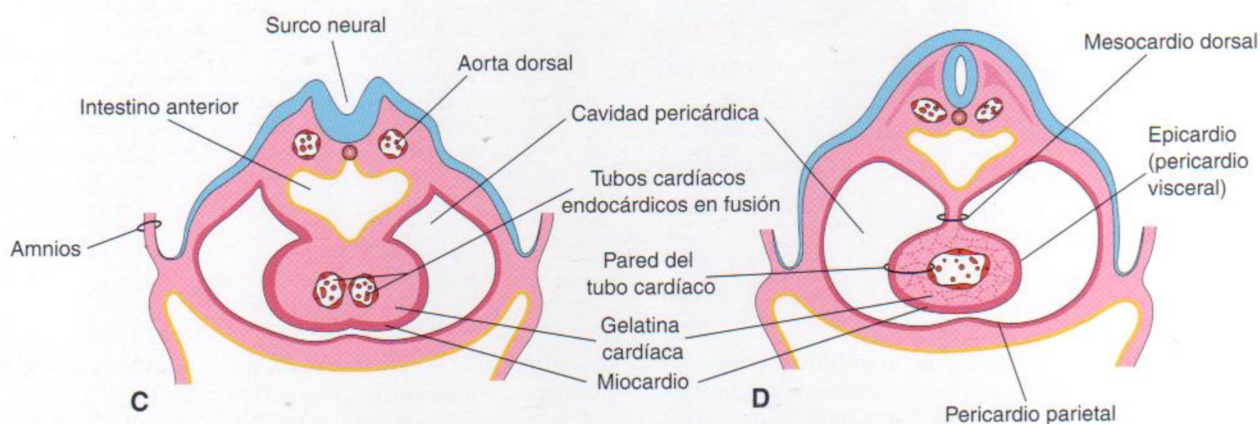


Figura 14 - 7. *A* a *C*, Dibujos de vistas ventrales del corazón y la región pericárdica en desarrollo (22 a 35 días). Se ha retirado la pared pericárdica ventral con el fin de mostrar el miocardio en desarrollo y la fusión de los tubos endoteliales para formar un tubo único. La fusión se inicia en los extremos craneales de los tubos y se extiende en sentido caudal hasta formar un corazón tubular único. El endotelio del tubo cardíaco constituye el endocardio del corazón. A medida que se alarga el corazón, se dobla sobre sí mismo para formar un corazón en forma de S (*D* y *E*).





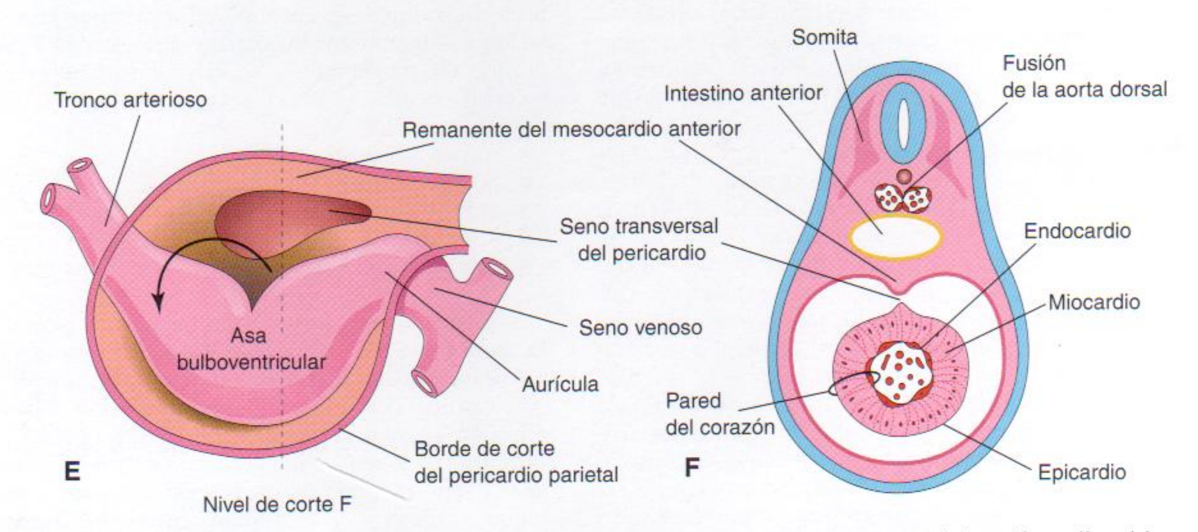
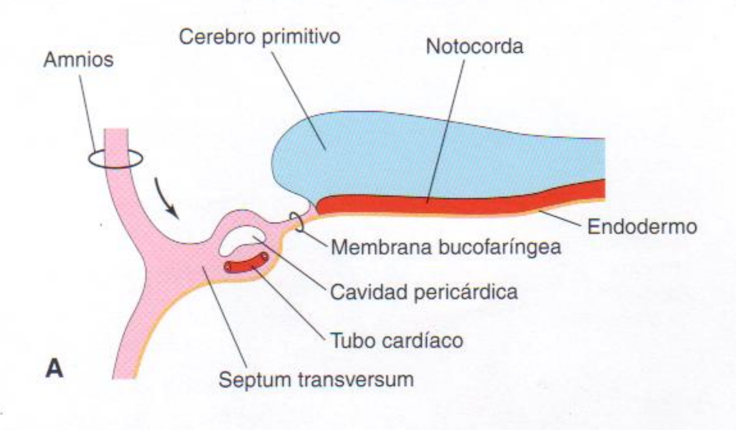
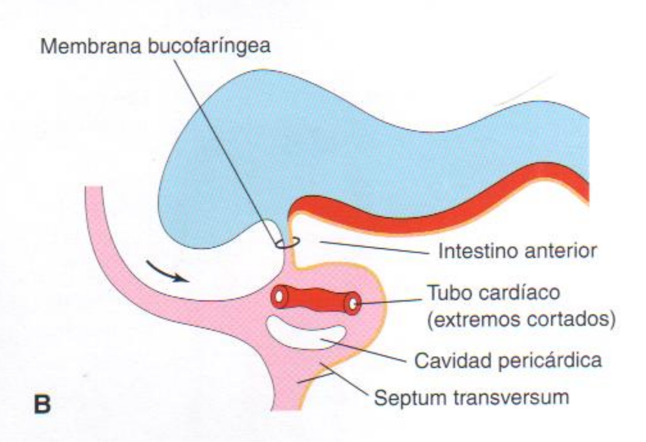


Figura 14 - 8. *A,* Dibujo de la vista dorsal de un embrión (alrededor de 20 días). *B,* Esquema de corte transversal de la región cardíaca del embrión de *A* que muestra tubos cardíacos y pliegues corporales laterales. *C,* Corte transversal de un embrión ligeramente mayor que ilustra la formación de la cavidad pericárdica y los tubos cardíacos en proceso de fusión. *D,* Corte similar (alrededor de 22 días) que muestra tubo cardíaco único, suspendido por el mesocardio dorsal. *E,* Dibujo esquemático del corazón (alrededor de 28 días) que muestra la degeneración de la porción central del mesocardio dorsal y formación del seno transversal del pericardio. *F,* Corte transversal de este embrión al nivel señalado en *E* que ilustra las capas de la pared del corazón.





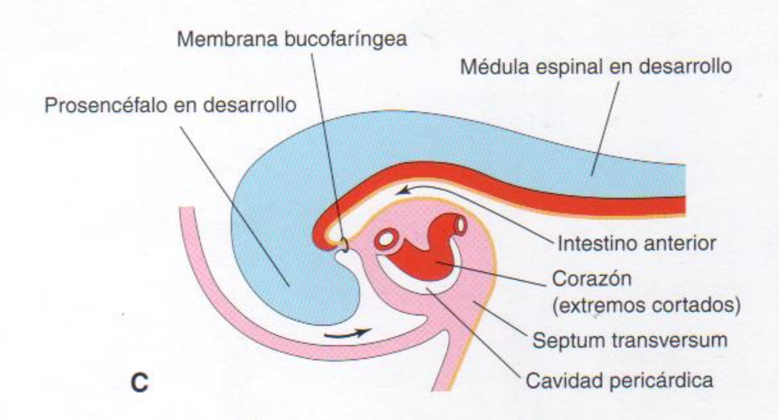


Figura 14 - 9. Dibujos de cortes longitudinales de la mitad craneal de embriones humanos a lo largo de la cuarta semana que muestran el efecto del pliegue de la cabeza *(flecha)* en la posición del corazón y otras estructuras. *A* y *B,* A medida que se desarrolla el pliegue de la cabeza, el tubo cardíaco y la cavidad pericárdica adquieren una posición ventral al intestino anterior y caudal a la membrana bucofaríngea. *C,* Obsérvese que las posiciones de la cavidad pericárdica y el septum transversum se han invertido mutuamente. El septum tranversum se encuentra ahora detrás de la cavidad pericárdica, donde formará el tendón central del diafragma.

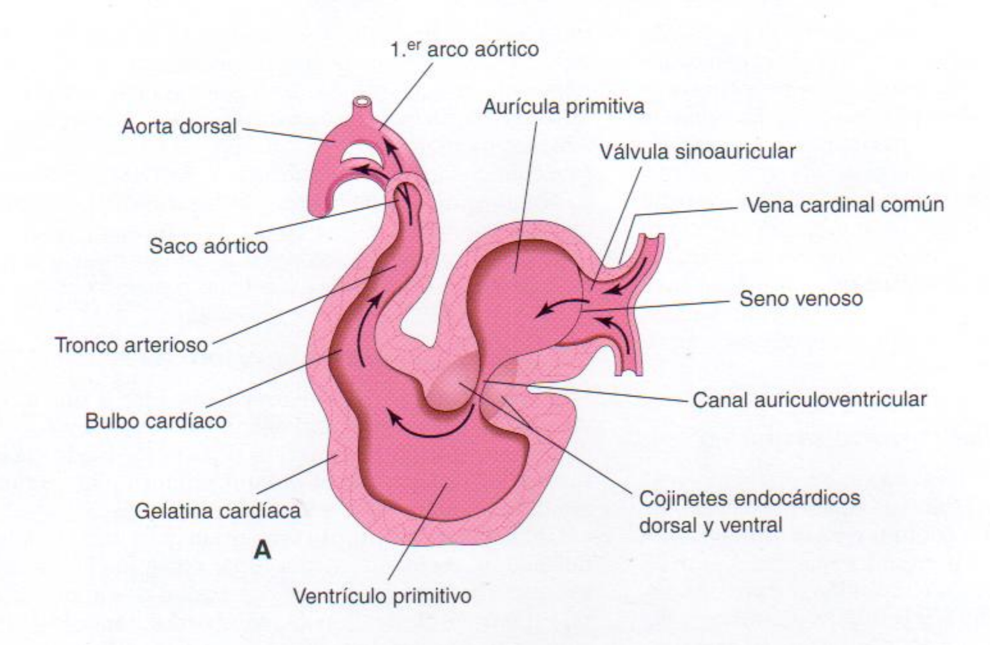
celoma pericárdico se agregan y se unen entre ellas para formar dos primordios cardíacos, los **cordones angioblásticos.** Estos cordones se canalizan y dan lugar a dos **tubos cardíacos endocárdicos** de pared delgada (Figuras 14-7 y 14-8*B*). A medida que se produce el plegamiento lateral del embrión, los tubos endocárdicos se acercan y fusionan entre sí, originando un único tubo cardíaco (véanse Figuras 14-7*C* y 14-8*D*). La fusión de los tubos cardíacos se inicia en el extremo craneal del corazón en desarrollo y se extiende en sentido caudal. Los *estudios moleculares* realizados en embriones de ratón y de pollo han demostrado la presencia de dos genes 6HLH (hélice-asa-hélice básica), dHAND y eHAND, en el par de tubos endocárdicos primitivos, así como en etapas posteriores de la morfogenia cardíaca. El gen murino MEF2C, que se expresa en células precursoras cardiógenas antes de la formación de los tubos cardíacos, parece constituir un regulador esencial del desarrollo cardíaco inicial. Aún es preciso dilucidar su función.

Conforme se fusionan los tubos cardíacos, se forma una capa externa del corazón embrionario, el **miocardio primitivo,** a partir del mesodermo esplácnico que circunda al celoma pericárdico (véase Figura 14-8*B*). En esta fase, el corazón en desarrollo está compuesto por un tubo endotelial delgado, separado de un tubo muscular grueso, el miocardio primitivo, por un tejido conjuntivo gelatinoso, la **gelatina cardíaca** (véase Figura 14-8*C* y *D*). El tubo endotelial se convierte en el revestimiento endotelial interno del corazón o **endocardio,** mientras que el miocardio primitivo constituye la pared muscular del corazón o **miocardio.** El pericardio visceral o **epicardio** deriva de células mesoteliales que surgen de la superficie externa del seno venoso y se dispersan por el miocardio (véase Figura 14-8*D* y *F*).

A medida que tienen lugar el plegamiento de la región de la cabeza, el corazón y la cavidad pericárdica se sitúan en posición ventral respecto al intestino anterior y caudal en relación a la membrana bucofaríngea (Figura 14-9). Al mismo tiempo, el corazón tubular se alarga y desarrolla dilataciones y constricciones alternas (véase Figura 14-7*C* a *E*):

- tronco arterioso
- bulbo cardíaco
- ventrículo
- aurícula
- seno venoso

El **tronco arterioso** se continúa con el **saco aórtico en la zona craneal** (Figura 14-10*A*), del cual surgen los **arcos aórticos.** El **seno venoso** recibe las venas umbilical, vitelina y cardinal común procedentes del corion, saco vitelino y embrión, respectivamente (véase Figura 14-10*B*). Los extremos arterial y venoso del corazón se fijan a los arcos faríngeos y septum transversum, respectivamente. Puesto que el bulbo cardíaco y el ventrículo crecen con mayor rapidez que otras regiones, el corazón se pliega sobre sí mismo y forma un **asa bulboventricular** en forma de U (véase Figura 14-8*E*). Se desconocen en gran medida la(s) molécula(s) de señalización y los mecanismos celulares responsables de la formación del asa cardíaca. A medida que el corazón primitivo se dobla, la aurícula y el seno venoso adquieren una posición dorsal respecto al tronco arterioso,



Tronco arterioso
Aurícula primitiva
Bulbo cardíaco
Asta izquierda del seno venoso
Asta derecha del seno venoso
Desembocadura
del seno venoso en la aurícula
Vena cardinal anterior derecha
Vena cardinal
común izquierda
Vena cardinal común derecha
Vena cardinal
posterior izquierda
Vena cardinal posterior derecha
B
Vena umbilical izquierda
Ventrículo
Vena umbilical derecha
Vena vitelina izquierda
Vena vitelina derecha

Aorta dorsal
Saco aórtico
1.°
2.°
3.°
4.°
5.°
6.°
Arcos aórticos
Borde de corte
del pericardio
Aurícula derecha
Tronco arterioso
Bulbo arterioso
Aurícula izquierda
Surco bulboventricular
Ventrículo
C

Figura 14 - 10. *A,* Corte sagital del corazón primitivo (alrededor de 24 días) que muestra su flujo sanguíneo *(flechas)*. *B,* Vista dorsal del corazón (alrededor de 26 días) que ilustra los cuernos del seno venoso y la situación dorsal de la aurícula primitiva. *C,* Vista ventral del corazón y los arcos aórticos (unos 35 días). Se retiró la pared ventral del saco pericárdico con el fin de mostrar el corazón en la cavidad pericárdica.

bulbo cardíaco y ventrículo (véase Figura 14-10*A* y *B*). En este momento, el seno venoso ha desarrollado expansiones laterales, las **astas** derecha e izquierda del **seno venoso.**

Conforme se alarga y dobla, el corazón se invagina de modo gradual hacia la **cavidad pericárdica** (véanse Figuras 14-8*C* y *D* y 14-9*C*). Inicialmente, el corazón está suspendido de la pared dorsal por un mesenterio, el **mesocardio dorsal,** pero la parte central de este mesenterio degenera pronto, formando una comunicación, el **seno pericárdico transversal,** entre los lados derecho e izquierdo de la cavidad pericárdica (véase Figura 14-8*E* y *F*). En esta etapa, el corazón se halla unido solamente por sus extremos craneal y caudal.

Circulación a través del corazón primitivo

Las contracciones iniciales del corazón se originan en el músculo, es decir, son miógenas. Las capas musculares de la aurícula y el ventrículo son continuas y las contracciones se producen en ondas de tipo peristáltico que comienzan en el seno venoso. Al principio, la circulación a través del corazón primitivo es de tipo flujo y reflujo; sin embargo, hacia finales de la cuarta semana las contracciones cardíacas coordinadas producen un flujo unidireccional. La sangre penetra en el seno venoso (véase Figura 14-10*A* y *B*) desde:

- el embrión a través de las venas cardinales comunes
- la placenta en desarrollo por medio de las venas umbilicales
- el saco vitelino a través de las venas vitelinas

La sangre del seno venoso entra en la aurícula primitiva, cuyo flujo está controlado por las **válvulas sinoauriculares** (Figura 14-11*A* a *D*). A continuación, la sangre pasa por el **canal auriculoventricular** hacia el ventrículo primitivo. Cuando éste se contrae, la sangre es bombeada a través del **bulbo cardíaco** y el **tronco arterioso** hacia el saco aórtico, desde donde se distribuye a los **arcos aórticos** (canales arteriales) en los arcos faríngeos (véase Figura 14-10*C*). Después la sangre entra en la aorta dorsal para ser distribuida en el embrión, saco vitelino y placenta (véase Figura 14-2).

División del corazón primitivo

La división del canal auriculoventricular, aurícula primitiva y ventrículo primitivo comienza alrededor de la mitad de la cuarta semana y termina prácticamente a finales de la quinta. Aunque se describen por separado, ambos procesos tienen lugar de manera simultánea.

División del canal auriculoventricular

Hacia finales de la cuarta semana del desarrollo se forman **cojinetes endocárdicos** en las paredes dorsal y ventral del canal auriculoventricular (AV). A medida que estas masas de tejido son invadidas por células mesenquimales a lo largo de la quinta semana (véase Figura 14-11*B*), los **cojinetes endocárdicos AV** se acercan y fusionan entre sí, dividiendo el auriculoventricular en **canales AV** derecho e izquierdo (véase Figura 14-11*C* y *D*). Estos conductos separan parcialmente la aurícula primitiva del ventrículo y los cojinetes endocárdicos funcionan como válvulas AV.

Los cojinetes endocárdicos se desarrollan a partir de una matriz extracelular especializada (MEE) o gelatina cardíaca. Tras recibir señales inductoras del miocardio del conducto AV, un segmento de las células endocárdicas internas sufre una transformación epitelial-mesenquimatosa y posteriormente invaden la MEE. Los cojinetes endocárdicos transformados participan en la formación de las válvulas y los tabiques membranosos del corazón. Se ha publicado que el factor de crecimiento transformante β (TGF-β1 y 2), proteínas morfogenéticas de hueso (BMP2A y BMP4), proteína de dedo de zinc Slug y una cinasa tipo receptor de activina (ChALK2) estarían implicadas en la transformación epitelial-mesenquimatosa y la formación de los cojinetes endocárdicos.

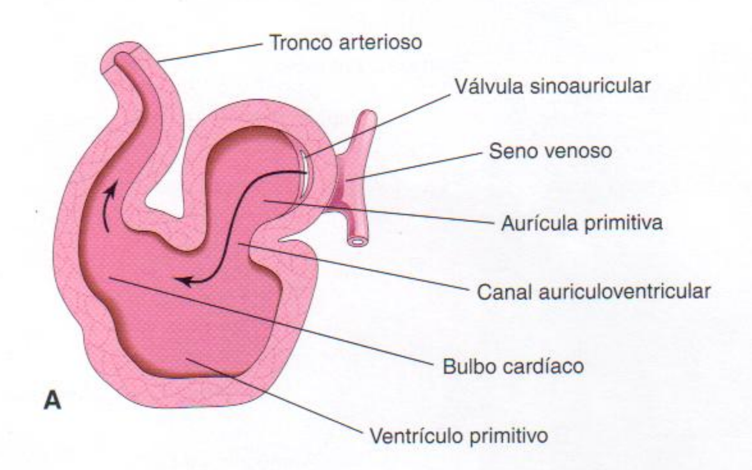
División de la aurícula primitiva

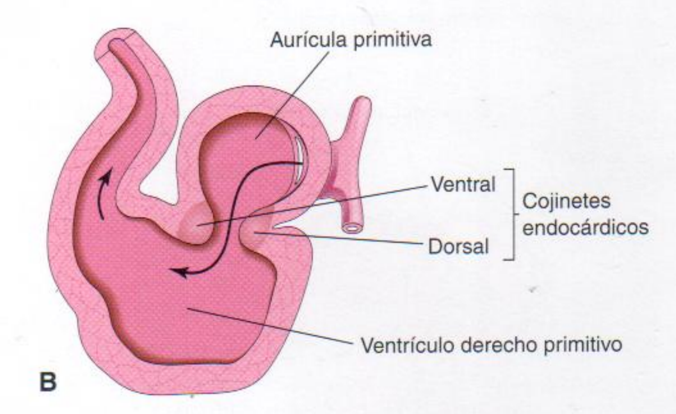
La aurícula primitiva comienza a dividirse a finales de la cuarta semana en una aurícula derecha y una aurícula izquierda mediante la formación y posterior modificación y fusión de dos tabiques, el septum primum y el septum secundum (Figuras 14-12 y 14-13).

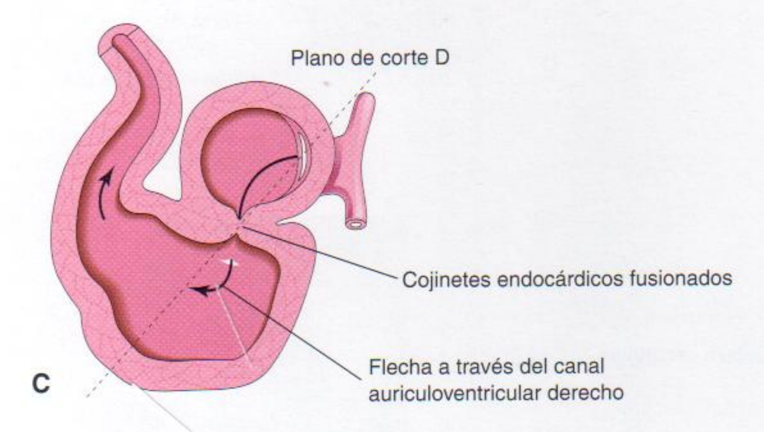
El **septum primum** (primer tabique), una membrana delgada en forma de media luna, crece hacia los cojinetes endocárdicos en proceso de fusión desde el techo de la aurícula primitiva, dividiendo parcialmente la aurícula común en mitades derecha e izquierda. Conforme crece este tabique como una cortina, se forma una abertura grande, el **ostium primum,** entre su borde libre en forma de media luna y los cojinetes endocárdicos (véanse Figuras 14-12*C* y 14-13*A* a *C*). El ostium primum funciona como una derivación que permite el paso de sangre oxigenada desde la aurícula derecha a la izquierda. El tamaño de este agujero se reduce progresivamente hasta desaparecer a medida que el primer tabique se fusiona con los cojinetes endocárdicos unidos para formar un **tabique AV primitivo** (véase Figura 14-13*D* y D_1). Antes de su desaparición, aparecen perforaciones, producidas por muerte celular programada, en la parte central del primer tabique. A medida que este tabique se une a los cojinetes endocárdicos fusionados, las perforaciones coalescen y dan lugar a otra abertura, el **ostium secundum.** Simultáneamente, el borde libre del primer tabique se une al lado izquierdo de los cojinetes endocárdicos fusionados, cerrando el ostium primum (véanse Figuras 14-12*D* y 14-13*D*). El ostium secundum garantiza un flujo continuo de sangre oxigenada desde la aurícula derecha a la izquierda.

El **septum secundum** (segundo tabique), una membrana muscular en forma de media luna, crece desde la pared ventrocraneal de la aurícula, inmediatamente a la derecha del septum primum (véase Figura 14-13D_1). Conforme crece durante las semanas quinta y sexta, este grueso tabique se superpone gradualmente al ostium secundum del septum primum (véase Figura 14-13*E*). El segundo tabique forma una división incompleta entre las aurículas; por consiguiente, se forma un **agujero oval** (L. *foramen ovale*). La porción craneal del primer tabique, inicialmente unida a la raíz de la aurícula izquierda, desaparece de forma gradual (véase Figura 14-13G_1 y H_1). La parte restante de dicho tabique, fijada a los cojinetes endocárdicos fusionados, forma la **válvula** a modo de solapa **del agujero oval.**

Antes del nacimiento, el agujero oval permite que la mayoría de la sangre oxigenada que llega a la aurícula derecha desde la VCI entre en la aurícula izquierda (Figura 14-14*A*) y evita su paso en sentido opuesto, ya que el septum primum se cierra contra el septum secundum, relativamente rígido (véase Figura 14-14*B*). *Después del nacimiento,* normalmente el agujero oval se cierra y su válvula se fusiona con el septum primum. Como consecuencia de ello, el







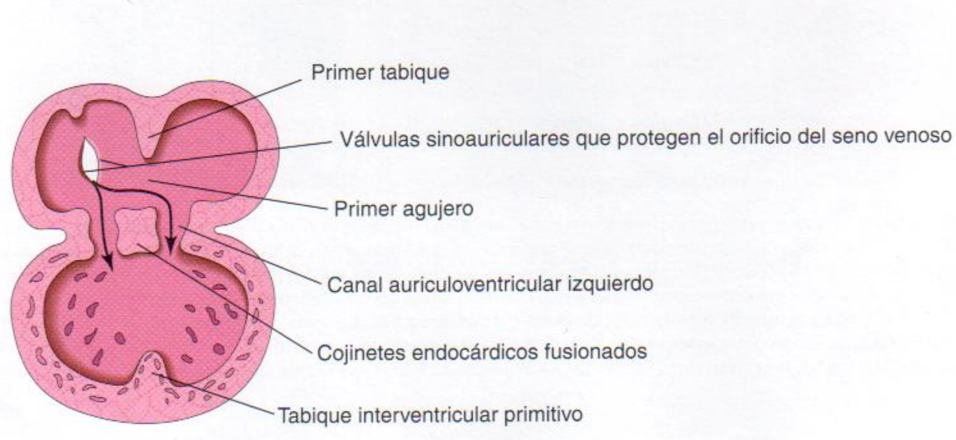
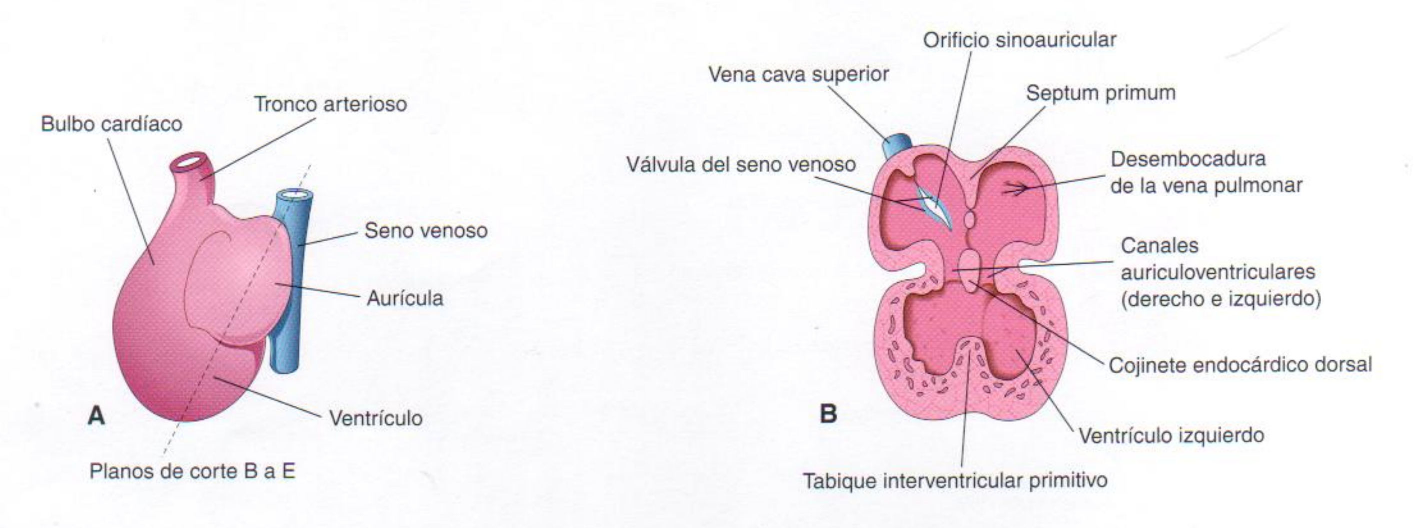


Figura 14 - 11. *A* a *C,* Cortes sagitales del corazón durante la cuarta y quinta semanas que ilustran el flujo sanguíneo a través de este órgano y la división del canal auriculoventricular. *D,* Corte coronal del corazón en el plano en que se muestra en *C.* Obsérvese que también ha comenzado el desarrollo de los tabiques interauricular e interventricular.



Vena cardinal común derecha
Válvula del seno venoso
Orificio sinoauricular
Segundo agujero
Septum primum
Primer agujero
Cojinete endocárdico
Agujero interventricular
C

Septum secundum
Orificio del seno venoso
Septum primum
Fusión del septum primum con los cojinetes endocárdicos
Cojinetes endocárdicos fusionados
Canal auriculoventricular izquierdo
Tabique interventricular
D

Septum secundum
VCS
Cresta terminal
Ostium secundum
Orificio de la VCS
Septum primum
Septum secundum
Válvula mitral
Músculos papilares
Válvula tricúspide
Ventrículo izquierdo
E

F

Figura 14 - 12. Esquemas del corazón en desarrollo que muestran la división del canal auriculoventricular, aurícula y ventrículo primitivos. *A,* Esquema del plano de los cortes. *B,* Corte frontal del corazón durante la cuarta semana (alrededor de 28 días) que señala el aspecto inicial del septum primum, el tabique interventricular y el cojinete endocárdico dorsal. *C,* Corte similar del corazón (unos 32 días), que muestra perforaciones en la parte dorsal del septum primum. *D,* Corte del corazón (cerca de 35 días), que muestra el ostium secundum. *E,* Corazón de alrededor de ocho semanas que ilustra la división en cuatro cámaras. La flecha indica el flujo de sangre bien oxigenada de la aurícula derecha a la izquierda. *F,* Ecografía de un feto en el segundo trimestre que muestra las cuatro cámaras cardíacas. Obsérvense el segundo tabique *(flecha)* y la aorta descendente. (Cortesía del Dr. Greg Reid, Women's Hospital and the Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

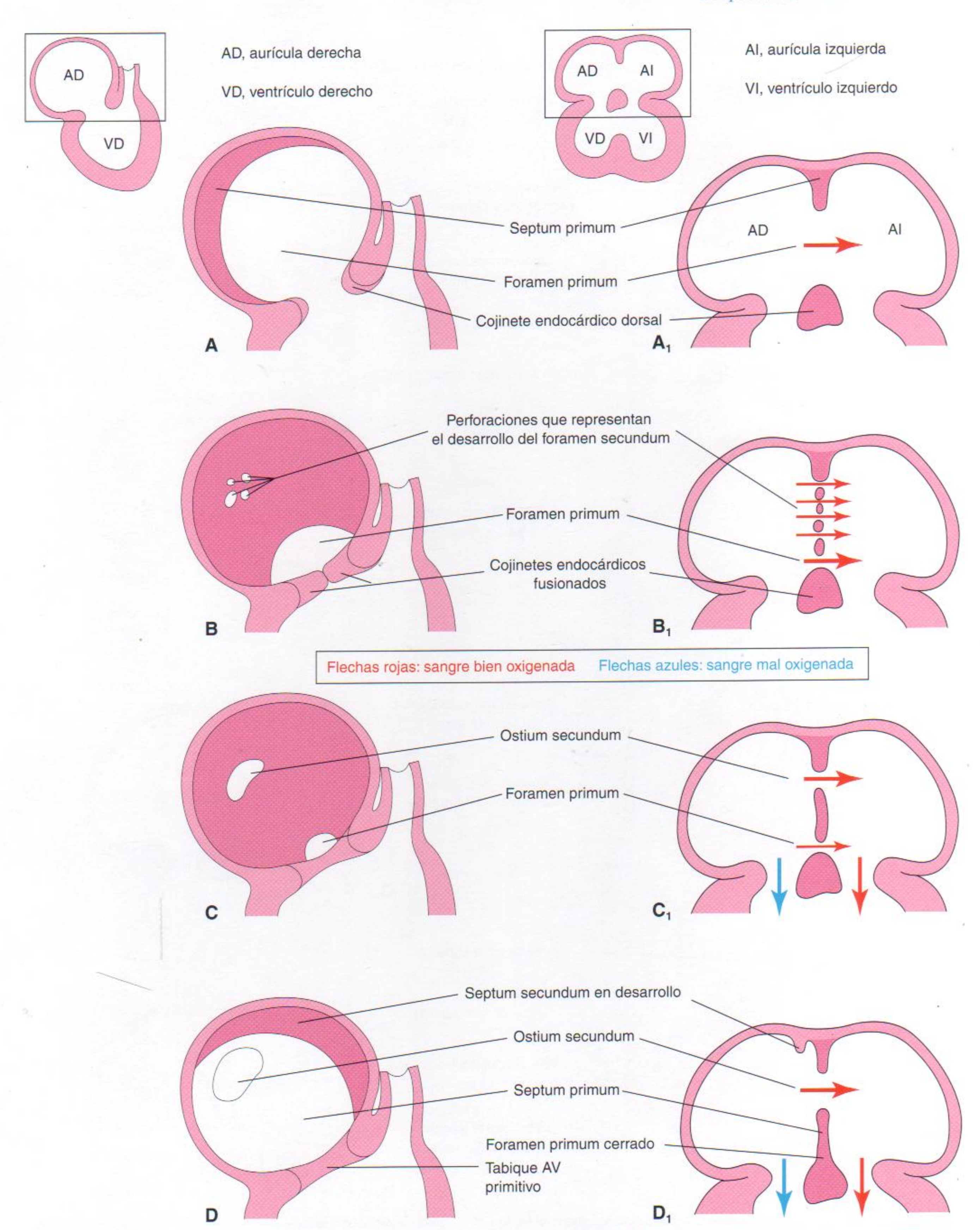


Figura 14 - 13. Esquemas que ilustran las etapas sucesivas de la división de la aurícula primitiva. *A* a *H*, Vistas del tabique interauricular en desarrollo observado desde el lado derecho. A_1 a H_1, Cortes coronales del tabique interauricular en desarrollo. Obsérvese que, conforme crece el septum secundum, se superpone en la abertura del septum primum (ostium secundum).

La figura continúa en la página siguiente.

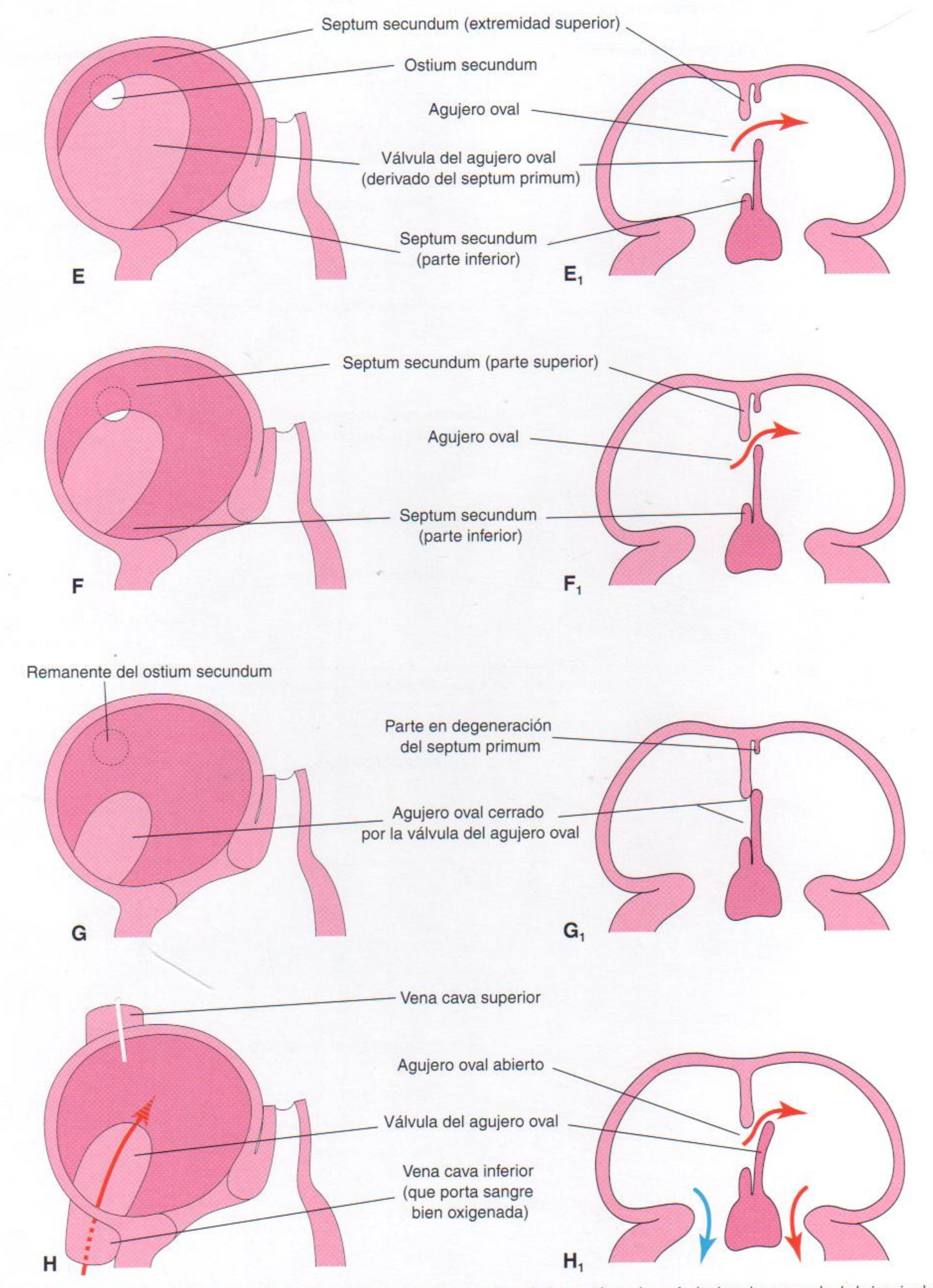
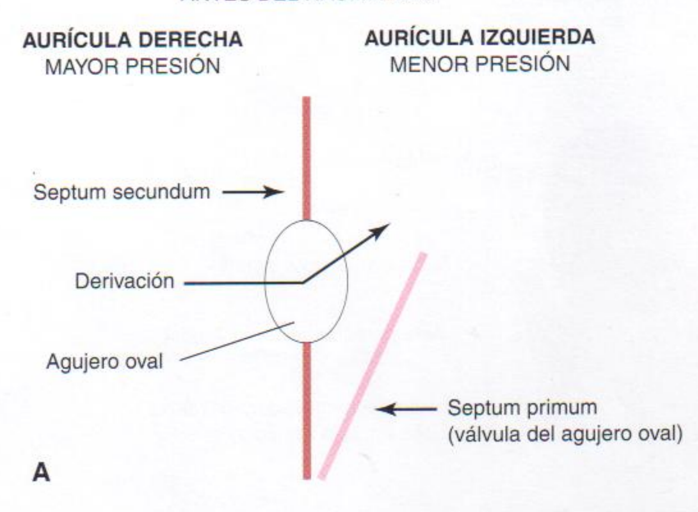


Figura 14 - 13. Continuación. Obsérvese la válvula del agujero oval en G_1 y H_1. Cuando la presión en la aurícula derecha supera la de la izquierda, pasa sangre del lado derecho al izquierdo del corazón. Cuando las presiones son iguales o más elevadas en la aurícula izquierda, la válvula cierra el agujero oval (G_1)



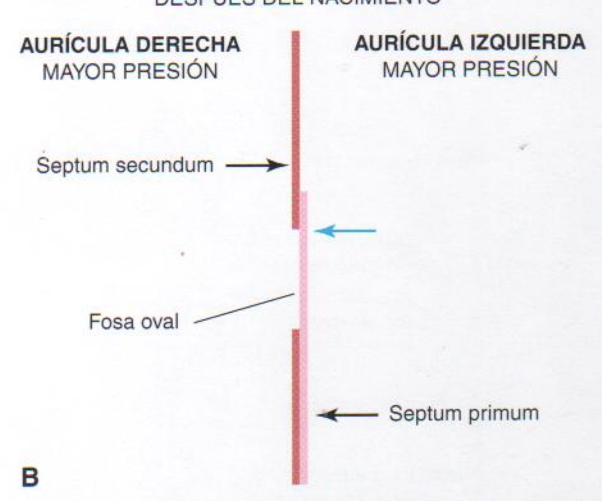


Figura 14 - 14. Diagrama que ilustra la relación del septum primum con el agujero oval y el septum secundum. *A,* Antes de nacer, la sangre deriva de la aurícula derecha a través del agujero oval hacia la aurícula izquierda cuando aumenta la presión. Al disminuir la presión en la aurícula derecha, la válvula tipo solapa del agujero oval presiona contra el septum secundum relativamente rígido, lo que cierra el agujero oval. *B,* Después del nacimiento, la presión en la aurícula izquierda aumenta conforme la sangre regresa de los pulmones, ahora funcionales. Finalmente, el septum primum presiona contra el septum secundum y se adhiere a él, cerrando permanentemente el agujero oval y formando la fosa oval.

tabique interauricular se convierte en una división completa entre las aurículas. Una depresión ovalada en la parte inferior del tabique interauricular de la aurícula derecha, la **fosa oval** (véase Figura 14-52), es una estructura vestigial (remanente) del agujero oval.

Cambios en el seno venoso

Al principio, el seno venoso desemboca en el centro de la pared dorsal de la aurícula primitiva y sus astas derecha e izquierda tienen aproximadamente el mismo tamaño (véase Figura 14-5*A*). El alargamiento progresivo del asta derecha es consecuencia de dos *derivaciones izquierda-derecha de sangre:*

- La primera derivación es consecuencia de la transformación de las venas umbilical y vitelina comentada en secciones previas.
- La segunda derivación se produce cuando las venas cardinales anteriores se conectan mediante anastomosis (véase Figura 14-5*B* y *C*). Esta comunicación deriva sangre desde la vena cardinal anterior izquierda hacia la izquierda. La derivación se convierte en la *vena braquiocefálica izquierda.* La vena cardinal anterior derecha y la vena cardinal común derecha dan lugar a la VCS.

A finales de la cuarta semana, el asta derecha es considerablemente mayor que la izquierda (Figura 14-15*A*). A medida que esto ocurre, el orificio sinoauricular se mueve hacia la derecha y se abre en la parte de la aurícula primitiva, que se transformará en la aurícula derecha adulta (véanse Figuras 14-11*D* y 14-15*C*). Las consecuencias de estas dos derivaciones venosas izquierda-derecha son:

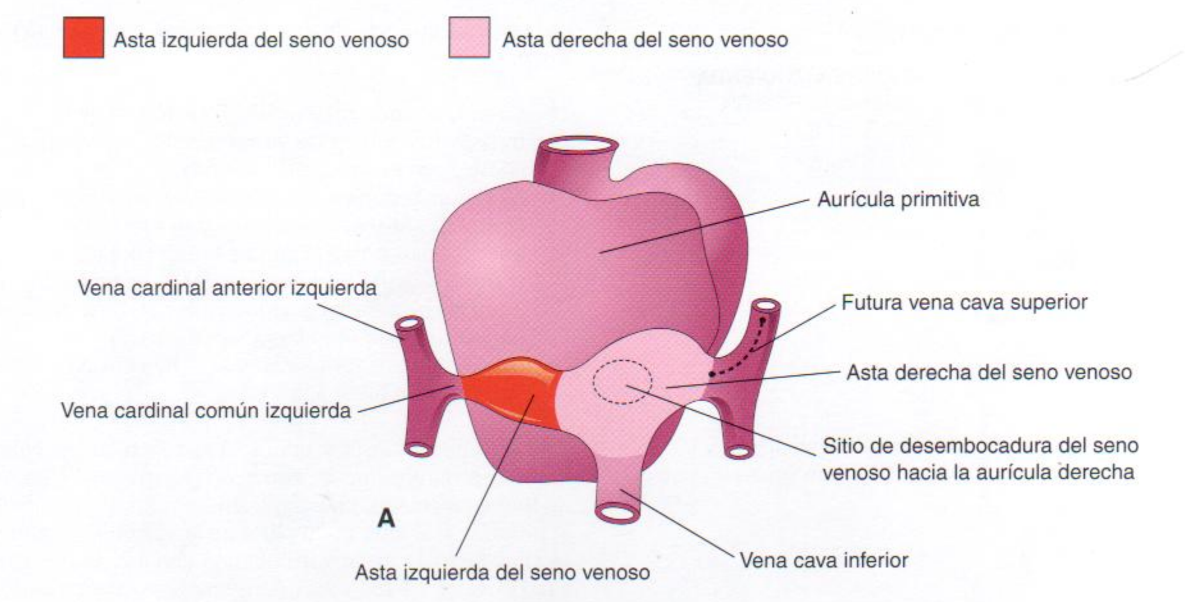
- Disminución del tamaño e importancia del asta izquierda del seno venoso.
- Crecimiento del asta derecha, que recibe toda la sangre de la cabeza y cuello a través de la VCS, y de la placenta y regiones caudales del cuerpo por la VCI.

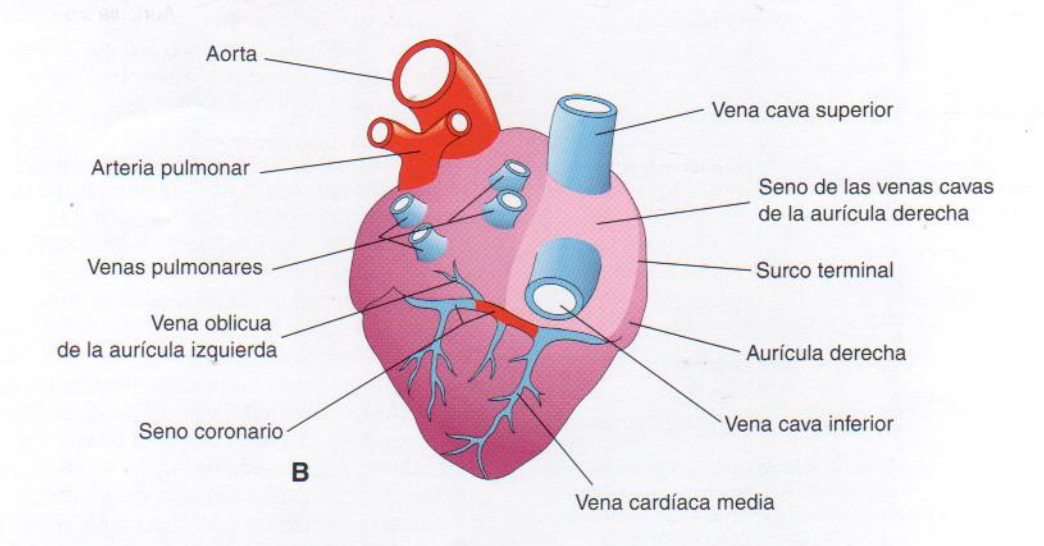
Inicialmente, el seno venoso constituye una cámara individual del corazón y desemboca en la pared dorsal de la aurícula derecha (véase Figura 14-10*A* y *B*). A medida que avanza el desarrollo cardíaco, el asta izquierda del seno venoso se convierte en el **seno coronario,** mientras que la derecha se incorpora a la pared de la aurícula derecha (véase Figura 14-15*B* y *C*).

Puesto que procede del seno venoso, la parte lisa de la pared de la aurícula derecha se denomina **seno de las venas cavas** (véase Figura 14-15*B* y *C*). El resto de la superficie interna de la pared de la aurícula derecha y la bolsa muscular cónica, la **orejuela,** tienen un aspecto trabecular rugoso. Ambas partes derivan de la aurícula primitiva. La parte lisa (seno de las venas cavas) y la parte rugosa (aurícula primitiva) están delineadas internamente en la aurícula derecha por un reborde vertical, la **cresta terminal** (véase Figura 14-15*C*) y a nivel externo por un surco superficial poco llamativo, el **surco terminal** (véase Figura 14-15*B*). La cresta terminal representa la parte craneal de la válvula sinoauricular derecha (véase Figura 14-15*C*); la porción caudal de esta válvula forma las válvulas de la VCI y del seno coronario. La válvula sinoauricular izquierda se fusiona con el segundo tabique y se incorpora con él al tabique interauricular.

Vena pulmonar común y formación de la aurícula izquierda

Casi toda la pared de la aurícula izquierda es lisa, ya que procede de la incorporación de la vena pulmonar primitiva (Figura 14-16). Esta vena se desarrolla como una evaginación de la pared auricular dorsal, inmediatamente a la izquierda del primer tabique. A medida que la aurícula crece, la vena pulmonar primitiva y sus ramas principales se incorporan gradualmente a la pared de la aurícula izquierda, dando lugar a cuatro venas pulmonares (véase Figura 14-16*C*





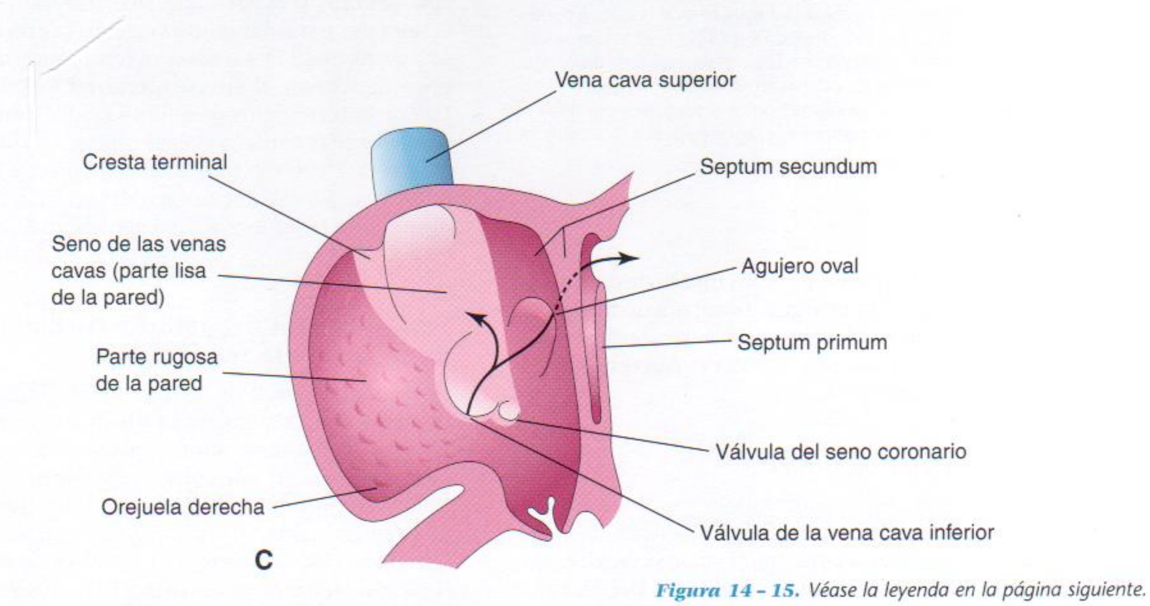


Figura 14 - 15. *Véase la leyenda en la página siguiente.*

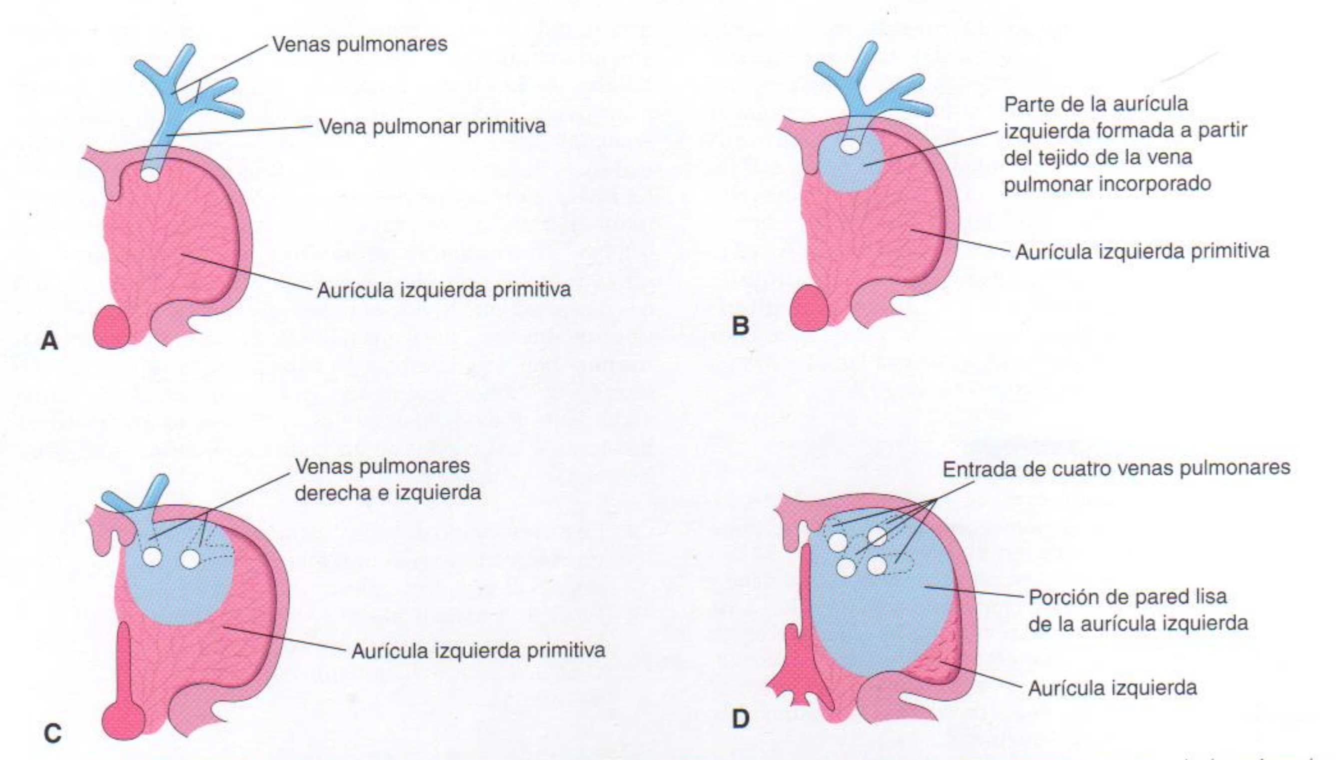


Figura 14 - 16. Diagramas que ilustran la incorporación de las venas pulmonares a la aurícula izquierda. *A,* Cinco semanas; se muestra la desembocadura de la vena pulmonar común en la aurícula izquierda primitiva. *B,* Etapa posterior que representa la incorporación parcial de la vena pulmonar común. *C,* Seis semanas, se ilustran las desembocaduras de dos venas pulmonares en la aurícula izquierda como consecuencia de la incorporación de la vena pulmonar común. *D,* Ocho semanas, se indican cuatro venas pulmonares con orificios auriculares separados. La aurícula izquierda primitiva se convierte en la orejuela izquierda del adulto, un apéndice tubular de la aurícula. La mayor parte de la aurícula izquierda se forma por la incorporación de la vena pulmonar común y sus ramas.

y *D*). Los *estudios moleculares* han confirmado la migración de mioblastos auriculares hacia las paredes de las venas pulmonares. Se desconoce la importancia funcional de este músculo cardíaco pulmonar (miocardio pulmonar). La pequeña orejuela izquierda se deriva de la aurícula primitiva; el aspecto de su superficie interna es trabecular rugoso.

Conexiones venosas pulmonares anómalas

En las conexiones venosas pulmonares totalmente anómalas, ninguna de las venas pulmonares conecta con la aurícula izquierda, sino que desembocan en la aurícula derecha, en alguna de las venas sistémicas o en ambas. En el caso de anomalías parciales de las conexiones venosas pulmonares, una o más venas pulmonares tienen conexiones anómalas semejantes, mientras que el resto tiene conexiones normales.

División del ventrículo primitivo

La división del ventrículo primitivo comienza con un reborde muscular medial, el **tabique interventricular (IV) primitivo,** en el suelo del ventrículo cerca de su vértice (véase Figura 14-12*B*). Este grueso pliegue en forma de media luna tiene un borde libre cóncavo (Figura 14-17*A*). En un principio, el aumento de su altura es consecuencia principalmente de la dilatación de los ventrículos a cada lado del tabique IV (véase Figura 14-17*B*). Las paredes mediales de los ventrículos en crecimiento se acercan entre sí y se fusionan para formar el **primordio de la parte muscular del tabique IV.** Posteriormente se produce una activa proliferación mioblástica en este tabique, que aumenta de tamaño. Hasta la séptima semana, existe un **agujero interventricular** en forma de media luna entre el borde libre del tabique IV y los cojinetes endocárdicos fusionados. El agujero IV permite la comunicación entre los ventrículos derecho e izquierdo (véanse Figuras 14-17 y 14-18*B*). El agujero IV se suele cerrar a finales de la séptima semana a medida que los rebordes bulbares se fusionan con el cojinete, endocárdico (Figura 14-18*C* a *E*).

El **cierre del agujero IV** y la formación de la parte membranosa del tabique IV se deben a la fusión de tejidos de tres fuentes:

- reborde bulbar derecho
- reborde bulbar izquierdo
- cojinete endocárdico

Figura 14 - 15. Diagramas que representan la evolución del seno venoso. *A,* Vista dorsal del corazón (alrededor de 26 días) que muestra la aurícula primitiva y el seno venoso. *B,* Vista dorsal a las ocho semanas después de la incorporación del asta derecha del seno venoso en la aurícula derecha. El asta izquierda del seno venoso se ha convertido en el seno coronario. *C,* Vista interna de la aurícula derecha fetal que muestra: 1) la parte lisa de la pared de la aurícula derecha (seno de las venas cavas) derivado del asta derecha del seno venoso y 2) cresta terminal y válvulas de la vena cava inferior y seno coronario que derivan de la válvula sinoauricular derecha. La aurícula derecha primitiva da lugar a la orejuela derecha, una bolsa muscular.

La **parte membranosa del tabique IV** deriva de una extensión de tejido del lado derecho del cojinete endocárdico hacia la parte muscular del tabique IV. Este tejido se une al tabique aortopulmonar y la parte muscular gruesa del tabique IV (Figura 14-19*C*). Después del cierre del agujero IV y la formación de la parte membranosa del tabique IV, el tronco pulmonar se comunica con el ventrículo derecho y la aorta con el izquierdo (véase Figura 14-18*E*).

La *cavitación de las paredes ventriculares* forma un sistema esponjoso de haces musculares, las trabéculas carnosas. Algunos de ellos se convierten en los **músculos papilares** y **las cuerdas tendinosas** (L. *chordae tendineae*). Estas cuerdas van desde los músculos papilares hasta las válvulas auriculoventriculares (véase Figura 14-19*C* y *D*).

Ecografía cardíaca fetal

Los adelantos tecnológicos en ecografía han posibilitado el reconocimiento de la anatomía cardíaca fetal normal y anómala por los especialistas en esta técnica (Figura 14-20). Cuando se observa un latido cardíaco lento, el feto tiene el riesgo de padecer una cardiopatía cardíaca asociada. La mayoría de los estudios se efectúan entre las semanas 18 y 22 de gestación, ya que para entonces el corazón es lo suficientemente grande para ser explorado con facilidad; sin embargo, si es preciso, se puede estudiar la anatomía cardíaca fetal incluso a las 16 semanas.

División del bulbo cardíaco y tronco arterioso

A lo largo de la quinta semana del desarrollo, la activa proliferación de las células mesenquimales de las paredes del bulbo cardíaco determina la formación de **rebordes bulbares** (véanse Figuras 14-18*C* y *D* y 14-21*B* y *C*). En el tronco arterioso se forman rebordes similares que se continúan con los bulbares. Los **rebordes** bulbares y **troncales** proceden en gran parte del mesénquima de la cresta neural. Las **células de la cresta neural** migran a través de la faringe primitiva y arcos faríngeos hasta alcanzar estos rebordes. A medida que ocurre este proceso, los rebordes bulbares y troncales llevan a cabo un movimiento en espiral de 180°. La orientación espiral de ambos rebordes, causada posiblemente por el flujo de sangre procedente de los ventrículos, origina la formación de un **tabique aortopulmonar** espiral cuando los rebordes se fusionan (véase Figura 14-21*D* a *G*). Este tabique divide el bulbo arterioso y el tronco arterioso en dos conductos arteriales, la **aorta** y el **tronco pulmonar.** Debido a la forma en espiral del tabique aortopulmonar, el tronco pulmonar gira alrededor de la aorta ascendente (véase Figura 14-21*H*). El **bulbo arterioso** se incorpora a las paredes de los ventrículos definitivos (véase Figura 14-18*A* y *B*):

- En el ventrículo derecho, el bulbo arterioso está representado por el **cono arterioso** (infundíbulo), que origina el tronco pulmonar.
- En el ventrículo izquierdo, este bulbo forma las paredes del **vestíbulo aórtico,** la parte de la cavidad ventricular inmediatamente por debajo de la válvula aórtica.

Desarrollo de las válvulas cardíacas

Cuando casi ha finalizado la división del tronco arterioso (véase Figura 14-21*A* a *C*), inician su desarrollo las **válvulas semilunares** a partir de tres tumefacciones de tejido subendocárdico alrededor de los orificios de la aorta y el tronco pulmonar. Estas tumefacciones se vacían y adquieren una nueva forma para dar lugar a tres cúspides de pared delgada (véanse Figuras 14-19*C* y *D* y 14-22). Las **válvulas auriculoventriculares (AV)** (válvulas tricúspide y mitral)

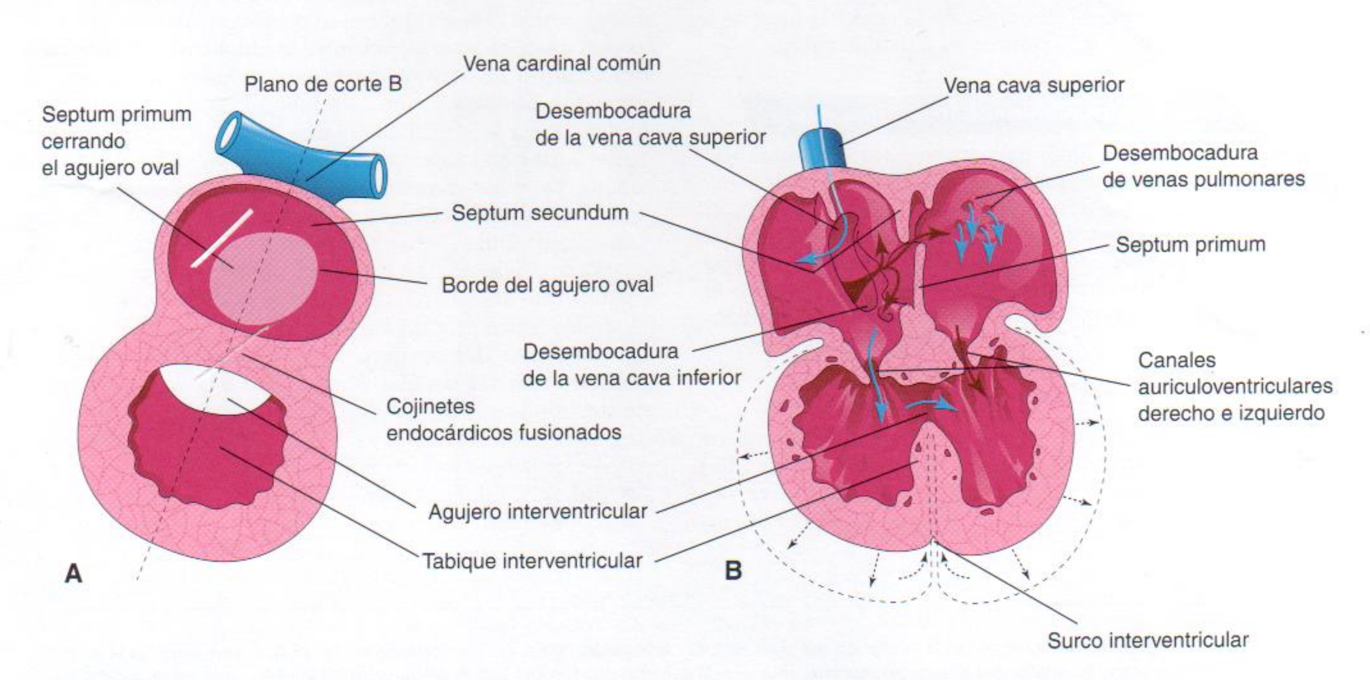


Figura 14 - 17. Diagramas esquemáticos que señalan la división del corazón primitivo. *A,* Corte sagital a finales de la quinta semana que muestra tabique y agujeros cardíacos. *B,* Corte coronal en una etapa ligeramente posterior que ilustra las direcciones del flujo sanguíneo a través del corazón y expansión de los ventrículos.

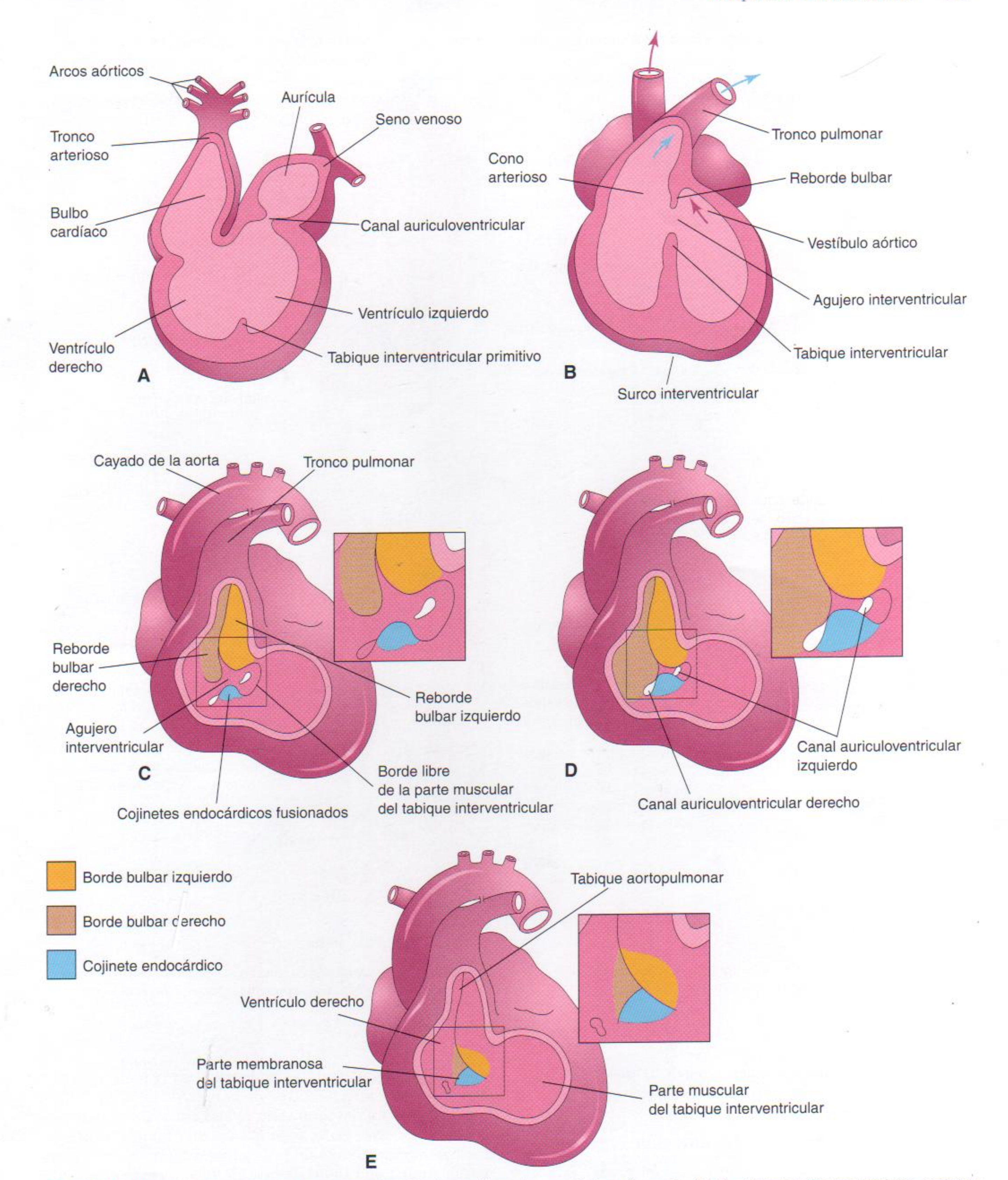
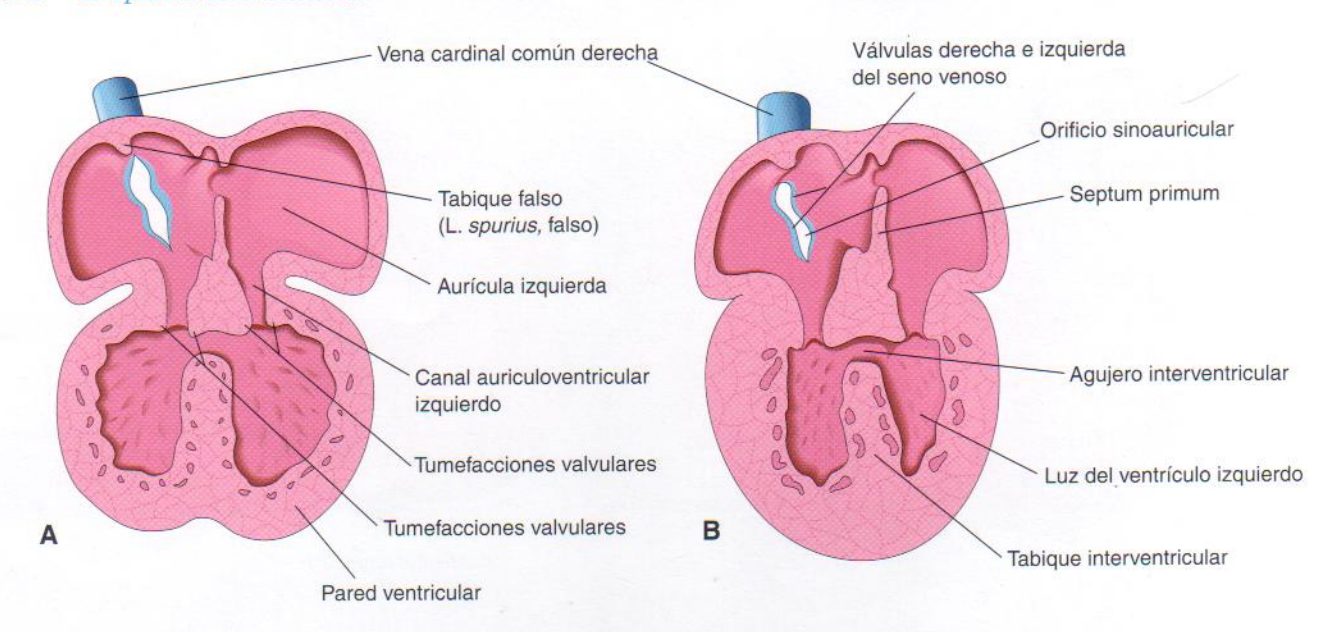


Figura 14 - 18. Esquemas que ilustran la incorporación del bulbo cardíaco a los ventrículos, así como la división del bulbo y tronco arteriosos en aorta y tronco pulmonar. *A,* Corte sagital a las cinco semanas que muestra bulbo cardíaco como una de las cámaras del corazón primitivo. *B,* Esquema de un corte coronal a las seis semanas, después de la incorporación del bulbo cardíaco a los ventrículos para originar el cono arterioso (infundíbulo) del ventrículo derecho y el vestíbulo aórtico del ventrículo izquierdo. *C* a *E,* Esquemas que ilustran el cierre del agujero interventricular y la formación de la parte membranosa del tabique interventricular. Se han retirado las paredes del tronco arterioso, bulbo cardíaco y ventrículo derecho. *C,* Cinco semanas, se muestran los pliegues bulbares y los cojinetes endocárdicos fusionados. *D,* Seis semanas, se señala cómo disminuye el agujero interventricular por la proliferación de tejido subendocárdico. *E,* Siete semanas, se muestran los pliegues bulbares fusionados, la parte membranosa del tabique interventricular, formado por extensiones de tejido del lado derecho de los cojinetes endocárdicos, y el cierre del agujero interventricular.



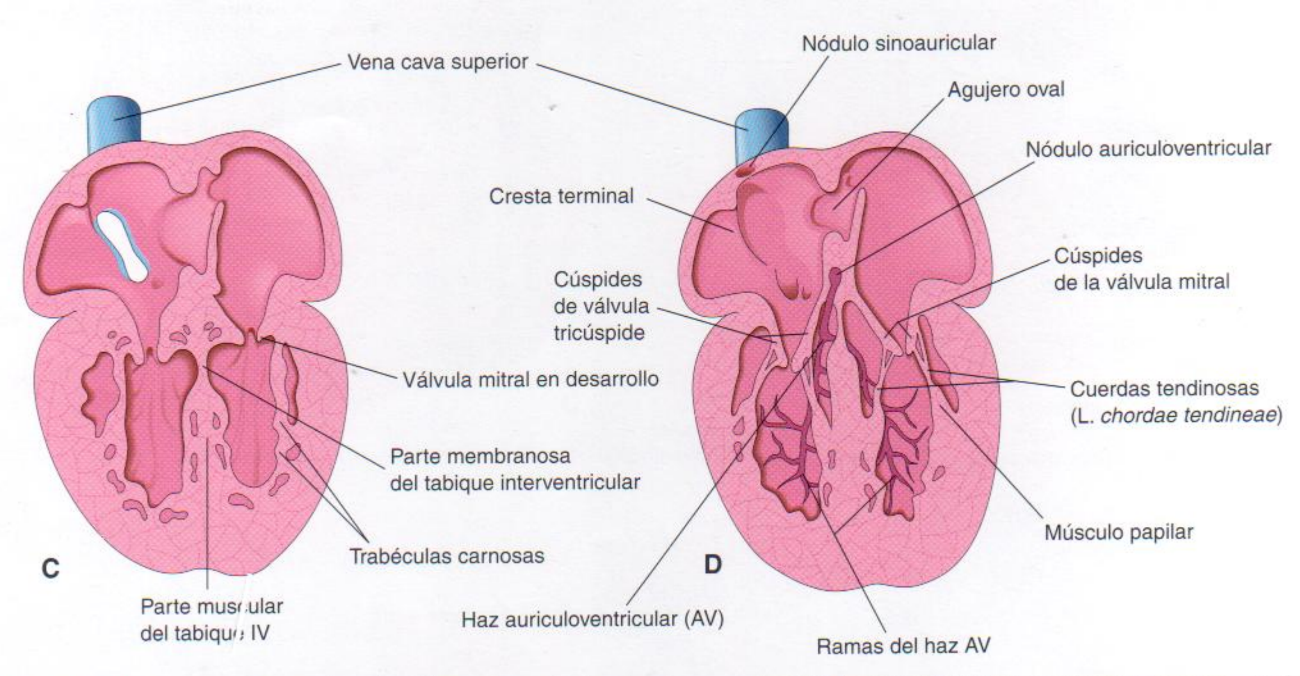
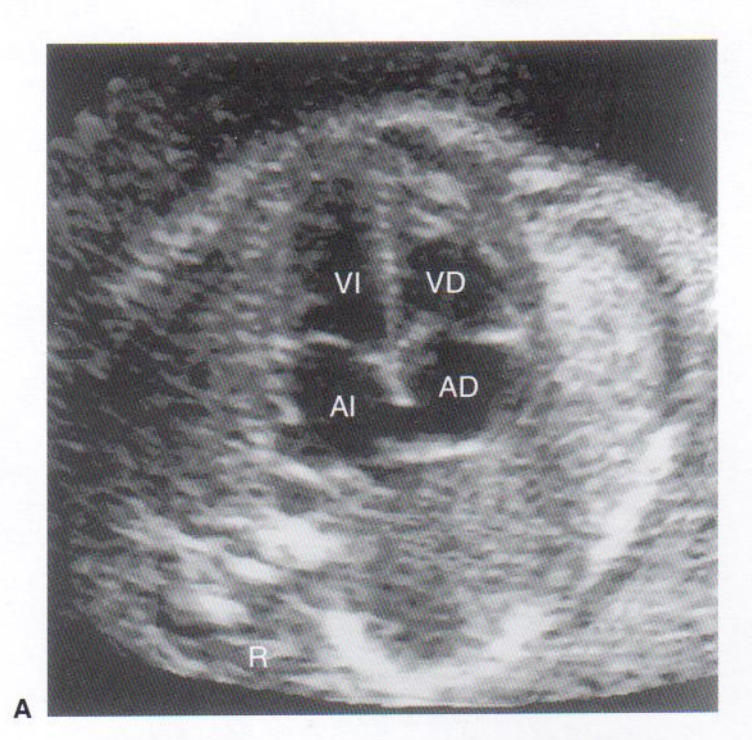


Figura 14 - 19. Esquemas de cortes frontales del corazón que ilustran las etapas sucesivas del desarrollo de las válvulas auriculoventriculares, cuerdas tendinosas y músculos papilares. *A,* Cinco semanas. *B,* Seis semanas. *C,* Siete semanas. *D,* Veinte semanas, se representa el sistema de conducción del corazón.

se desarrollan del mismo modo a partir de proliferaciones localizadas de tejido alrededor de los conductos AV.

Sistema de conducción del corazón

Inicialmente, el músculo de la aurícula y ventrículo es continuo. La aurícula primitiva actúa como el marcapasos temporal del corazón, pero el seno venoso se hace cargo de esta función en poco tiempo. El **nódulo sinoauricular (SA)** se desarrolla a lo largo de la quinta semana. En un principio se encuentra en la pared derecha del seno venoso, pero se incorpora a la pared de la aurícula derecha con éste (véase Figura 14-19*D*). El nodo SA se localiza en la parte superior de la aurícula derecha, cerca de la entrada de la VCS. Tras la incorporación del seno venoso, las células de su pared izquierda aparecen en la base del tabique interauricular inmediatamente delante de la desembocadura del seno coronario. Junto con células de la región AV, forman el **nódulo y haz AV,** situados inmediatamente encima de los cojinetes endocárdicos. Las fibras que surgen del **haz AV** pasan de la aurícula hacia el ventrículo y se dividen en las **ramas** derecha e izquierda **del haz.** Estas ramas se distribuyen por todo el miocardio ventricular (véase Figura 14-19*D*). El nódulo SA, el nódulo AV y el haz AV disponen de una rica iner-



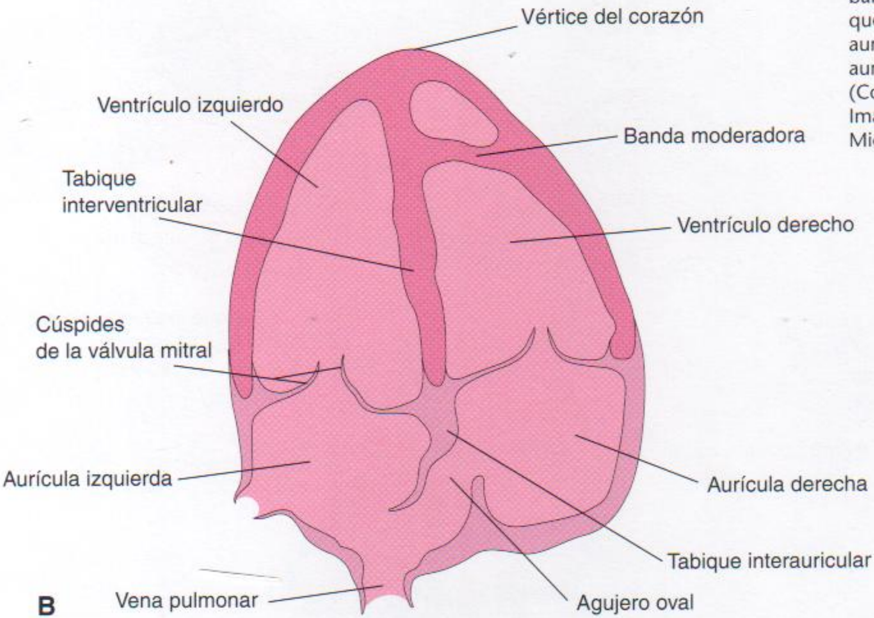


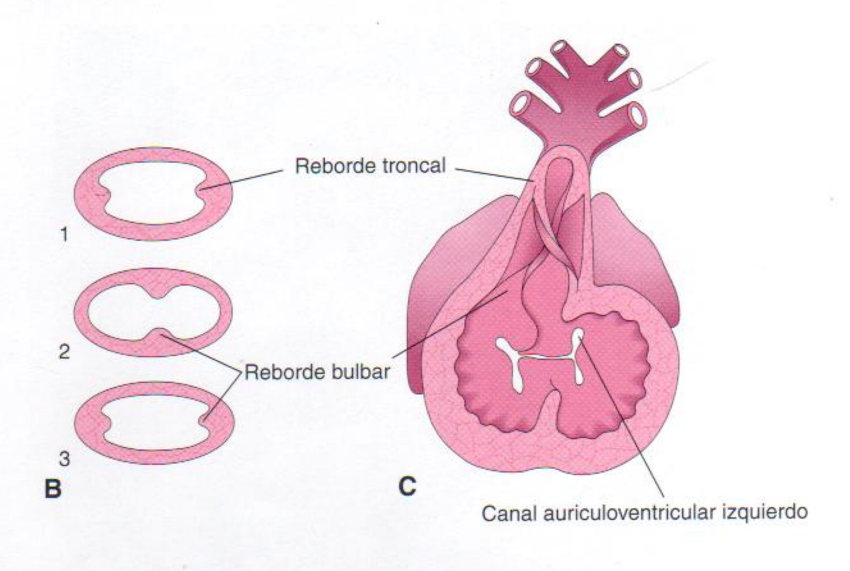
Figura 14 - 20. *A,* Imagen ecográfica que muestra el corazón de cuatro cámaras de un feto de unas veinte semanas de gestación. *B,* Esquema orientativo (modificado de AIUM Technical Bulletin – Performance of the Basic Fetal Cardiac Ultrasound Examination). El estudio se realizó a través del tórax fetal. Los ventrículos y las aurículas están bien formados y se observan dos válvulas auriculoventriculares (AV). La banda moderadora es una de las trabéculas carnosas que lleva parte de la rama derecha del haz AV. (AI, aurícula izquierda; VI, ventrículo izquierdo; AD, aurícula derecha; VD, ventrículo derecho; R, raquis.) (Cortesía de Wesley Lee, MD, Division of Fetal Imaging, William Beaumont Hospital, Royal Oak, Michigan, EE.UU.)

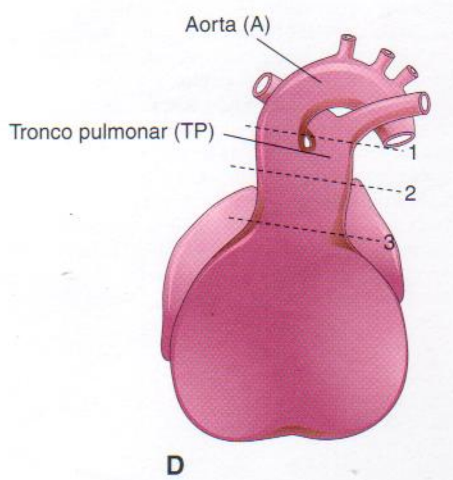
vación; no obstante, el sistema de conducción está bien desarrollado antes que estos nervios penetren en el corazón. Normalmente, este tejido especializado constituye la única comunicación desde las aurículas hasta los ventrículos por el crecimiento de una banda de tejido conjuntivo desde el epicardio conforme se desarrollan las cuatro cámaras cardíacas. Este tejido separa posteriormente el músculo auricular del ventricular y forma parte del **esqueleto cardíaco** (esqueleto fibroso del corazón).

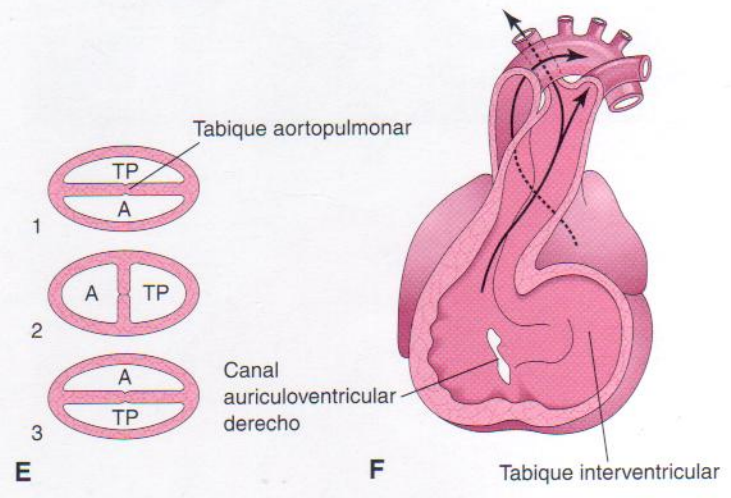
Anomalías del sistema de conducción

Las anomalías del tejido de conducción pueden comportar la muerte inesperada durante la lactancia. Se han observado anomalías del tejido de conducción en los corazones de varios niños que murieron inesperadamente como consecuencia de un trastorno denominado «muerte en la cuna» o **síndrome de muerte súbita del lactante** (SMSL). No hay acuerdo acerca del mecanismo responsable de la muerte repentina e inesperada de niños aparentemente sanos. Algunos hallazgos en lactantes que posteriormente murieron debido a **SMSL** sugieren que presentan una anomalía del sistema nervioso autónomo. El SMSL representa la causa más frecuente de muerte posnatal en países desarrollados y ocasiona entre un 40% y un 50% de las muertes durante el primer año de vida. La hipótesis más convincente parece ser una **anomalía del desarrollo del tronco encefálico** o un retraso de la maduración relacionado con la neurorregulación del control cardiorrespiratorio.

Arcos aórticos
3.°
4.°
6.°
Tronco arterioso
Bulbo cardíaco
Ventrículo
1
2
3
A







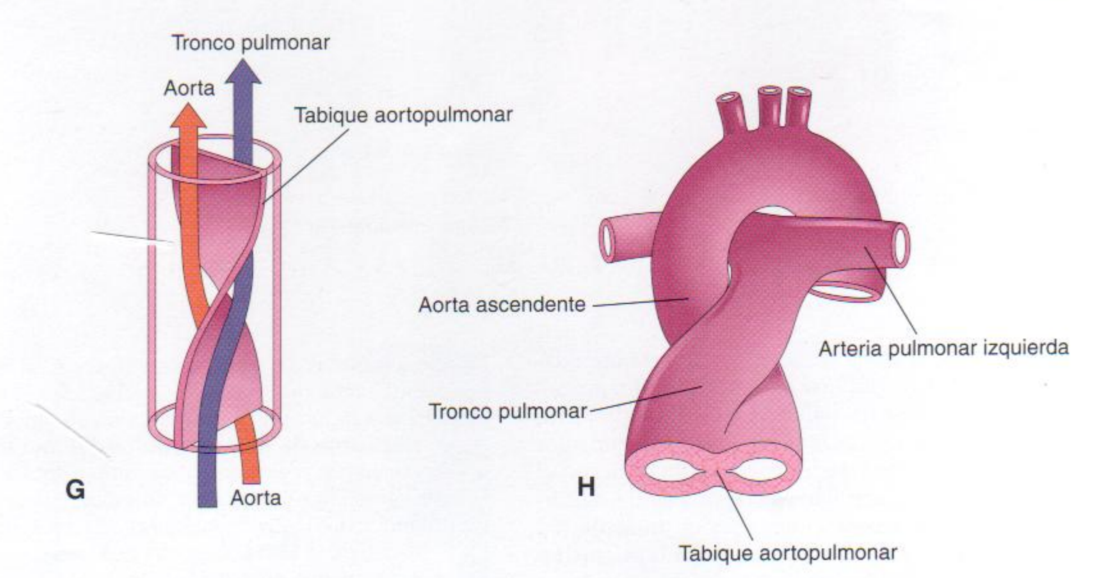
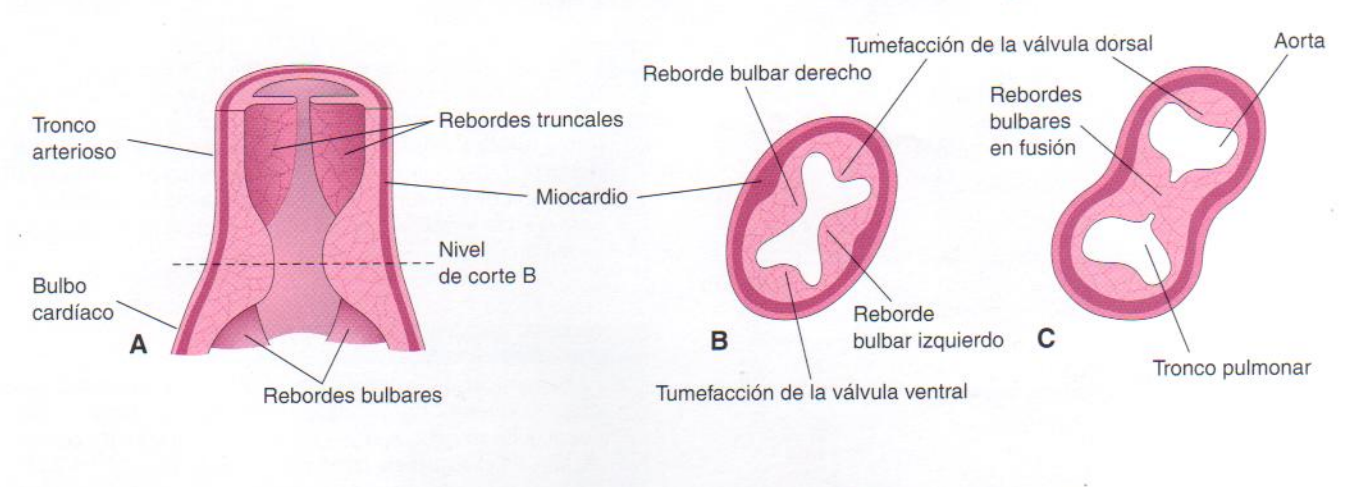
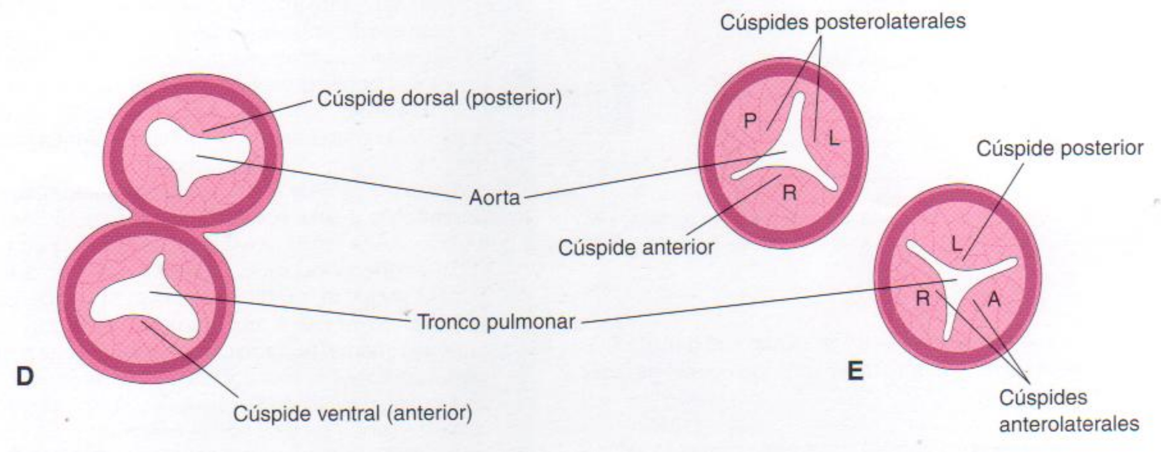


Figura 14 - 21. División del bulbo cardíaco y del tronco arterioso. *A,* Aspecto ventral del corazón a las cinco semanas. *B,* Cortes transversales del tronco arterioso y bulbo cardíaco que ilustran los rebordes troncal y bulbar. *C,* Se han retirado la pared ventral del corazón y el tronco arterioso para mostrar estos rebordes. *D,* Aspecto ventral del corazón después de la división del tronco arterioso. *E,* Cortes a través de la aorta (A) y tronco pulmonar (TP) recién formados que muestran el tabique aortopulmonar. *F,* Seis semanas. Se retiró la pared ventral del corazón y el tronco pulmonar con el fin de mostrar el tabique aortopulmonar. *G,* Diagrama que ilustra la forma espiral del tabique aortopulmonar. *H,* Dibujo del giro de las grandes arterias, una en torno de la otra, al salir del corazón.





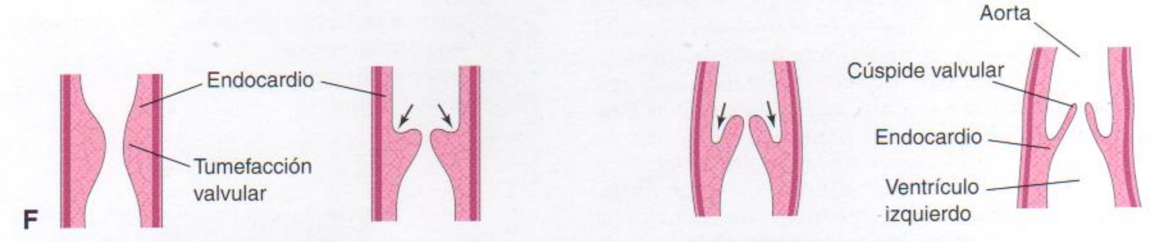


Figura 14 - 22. Esquemas del desarrollo de las válvulas semilunares de la aorta y el tronco pulmonar. *A,* Esquema de un corte sagital de tronco arterioso y bulbo cardíaco que ilustra las tumefacciones valvulares. *B,* Corte transversal del bulbo cardíaco. *C,* Corte similar posterior a la fusión de los rebordes bulbares. *D,* Formación de paredes y válvulas de la aorta y tronco pulmonar. *E,* La rotación de los vasos ha establecido las relaciones entre las válvulas del adulto. *F,* Cortes longitudinales de la unión aortoventricular que ilustran las etapas sucesivas del ahuecamiento *(flechas)* y adelgazamiento de las tumefacciones valvulares para formar las cúspides de las válvulas.

Anomalías del corazón y grandes vasos

Las **cardiopatías congénitas** (CC) son frecuentes y se producen seis a ocho casos por cada 1.000 nacimientos. Algunos casos de CC son monogénicos o se deben a mecanismos cromosómicos. Otros defectos son consecuencia de la exposición a teratógenos como el *virus de la rubéola* (véase Capítulo 8); sin embargo, el motivo se desconoce en muchos casos. Se cree que la mayoría de las CC son causadas por múltiples factores genéticos y ambientales (es decir, por **herencia multifactorial**), cada uno de los cuales tiene un efecto menor. No se comprenden correctamente los aspectos moleculares del desarrollo cardíaco anómalo y en la actualidad la terapia génica de lactantes aquejados de CC es una opción remota. Los recientes adelantos tecnológicos, como la ecocardiografía bidimensional en tiempo real, permiten detectar CC fetales incluso en las semanas 17 ó 18 del desarrollo.

La mayor parte de estas anomalías se toleran bien durante la etapa fetal; no obstante, cuando el feto pierde contacto con la circulación materna al nacer, la influencia de las CC se hace evidente. Algunos tipos de CC comportan poca incapacidad, pero otras son incompatibles con la vida extrauterina. Gracias a los recientes adelantos en la cirugía cardiovascular, es posible corregir mediante una intervención quirúrgica varios tipos de CC y pronto será posible la cirugía cardíaca fetal de CC complejas. En esta obra no se describen todas las CC. Se hace hincapié en aquellas com-

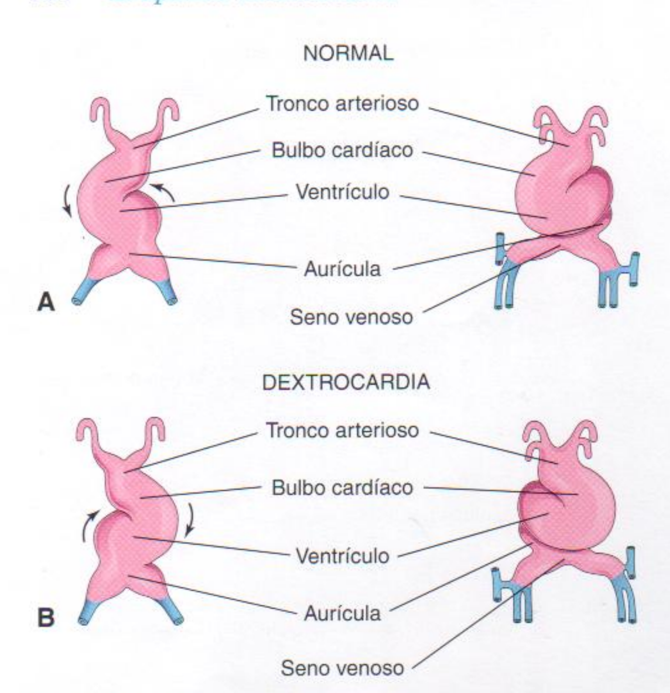


Figura 14 - 23. Tubo cardíaco primitivo durante la cuarta semana. *A,* Curva normal a la derecha. *B,* Curva anómala a la izquierda.

patibles con la vida o que se pueden tratar mediante cirugía. La discusión sobre estas cardiopatias tiene que ser necesariamente breve.

Dextrocardia

Si el tubo cardíaco se dobla hacia la izquierda en lugar de hacerlo hacia la derecha (Figura 14-23), el corazón se desplaza hacia la derecha y se produce una transposición en la cual este órgano y sus vasos se invierten de izquierda a derecha como en una imagen especular. La dextrocardia constituye la anomalía de la posición cardíaca más frecuente. En la **dextrocardia con *situs inversus*** (transposición de vísceras como el hígado), la incidencia de las anomalías cardíacas acompañantes es reducida. Si no existen otras anomalías vasculares concurrentes, estos corazones suelen funcionar normalmente. En el caso de la **dextrocardia aislada,** la posición anómala del corazón no se acompaña de un desplazamiento de otras vísceras. Esta anomalía se suele complicar con otras anomalías cardíacas graves (como ventrículo único y transposición arterial). El factor TGF-β *Nodal* participa en la formación del asa del tubo cardíaco, aunque no está claro su papel en la dextrocardia.

Ectopia cardiaca

En la ectopia cardíaca, un trastorno muy poco frecuente, la localización del corazón es anómala (Figura 14-24). En la forma torácica de la ectopia cardíaca, el corazón está expuesto parcial o totalmente en la superficie del tórax. Se asocia habitualmente a mitades muy separadas del esternón y saco pericárdico abierto. En casi todos los casos, la muerte se produce durante los primeros días después del nacimiento, por lo general debido a infección, insuficiencia cardíaca o hipoxemia. Si no existen anomalías cardíacas graves, el tratamiento quirúrgico suele consistir en recubrir el corazón con piel. En algunos casos de esta anomalía, el corazón sale a través del diafragma hacia el abdomen. El resultado clínico de los enfermos con ectopia cardíaca ha mejorado y muchos de ellos sobreviven hasta la vida adulta. La forma torácica más frecuente de ectopia cardíaca se debe al desarrollo defectuoso del esternón y pericardio como consecuencia de la falta de fusión completa de los pliegues laterales en la formación de la pared torácica durante la cuarta semana.

Comunicación interauricular

La comunicación interauricular (CIA) es una anomalía cardíaca congénita común que se produce con mayor frecuencia en mujeres que en varones. La forma más común de CIA es el **agujero oval permeable** (Figura 14-25*B*). Un pequeño agujero oval permeable carece de importancia hemodinámica; sin embargo, si existen otros defectos (p. ej., estenosis o atresia pulmonar), la sangre se deriva a través del agujero oval hacia la aurícula izquierda y produce **cianosis,** una coloración oscura azul o violácea de la piel y las mucosas por oxigenación deficiente de la sangre.

Hasta un 25% de las personas presenta un **agujero oval permeable a una sonda** (véase Figura 14-25*B*). Se puede introducir una sonda de una aurícula hasta la otra a través de la parte superior del suelo de la fosa oval. Este defecto, por lo general pequeño, no tiene importancia clínica, pero el agujero oval permeable a una sonda puede permanecer abierto por otras anomalías cardíacas y participar en la patología funcional del corazón. Este tipo de agujero se produce por la adhesión incompleta de la válvula en solapa del agujero oval con el segundo tabique tras el nacimiento.

Se diferencian cuatro tipos de CIA con importancia clínica (Figuras 14-26 y 14-27):

- anomalía de tipo ostium secundum
- anomalías del cojinete endocárdico con anomalía de tipo ostium primum
- anomalía del seno venoso
- aurícula común

Los primeros dos tipos de CIA son relativamente frecuentes.



Figura 14 - 24. Fotografía de un recién nacido con ectopia cardíaca, esternón dividido y labio leporino bilateral. Murió en los primeros días de vida debido a infección, insuficiencia cardíaca e hipoxia.

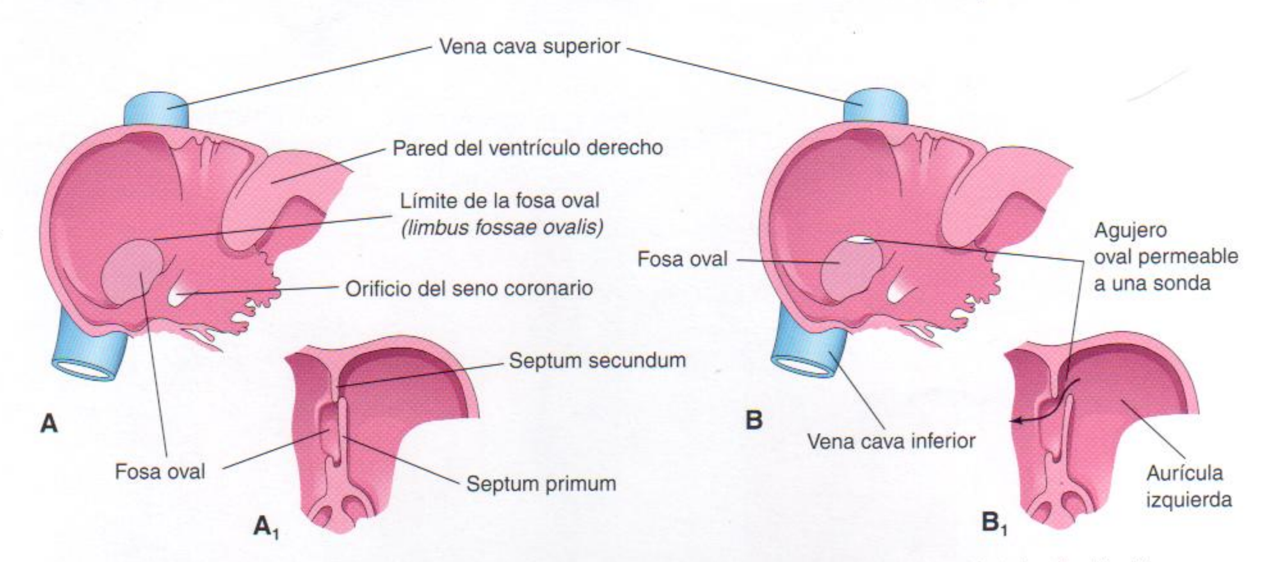


Figura 14 - 25. *A*, Dibujos del aspecto posnatal normal del lado derecho del tabique interauricular después de la adhesión del septum primum al secundum. A_1, Esquema de un corte frontal del tabique interauricular que ilustra la formación de la fosa oval en la aurícula derecha. Obsérvese que el suelo de esta fosa está formado por el septum primum. *B* y B_1, Vistas similares de un agujero oval permeable a una sonda debido a la adhesión incompleta del septum primum al secundum.

Las **CIA de tipo ostium secundum** (véanse Figuras 14-26*A* a *D* y 14-27) se encuentran en la zona de la fosa oval e incluyen tanto anomalías del primer tabique como del segundo. Las anomalías pueden ser múltiples y no son infrecuentes defectos de diámetro >2 cm en niños mayores con sintomatología. El número de mujeres que padecen CIA supera al de varones en proporción 3:1. Las CIA de tipo ostium secundum representan una de las clases más comunes de CC. Un agujero oval permeable suele deberse de la reabsorción anómala del primer tabique durante la formación del ostium secundum. Si la reabsorción tiene lugar en localizaciones anómalas, el primer tabique se cierra o adquiere forma reticular (véase Figura 14-26*A*). En el caso que se produzca una reabsorción excesiva de este tabique, el primer tabique resultante será corto y no cerrará el agujero oval (véase Figura 14-26*B*). Si se forma un agujero oval de tamaño grande anómalo por un desarrollo defectuoso del septum secundum, el primer tabique normal no cerrará el agujero oval anómalo al nacer (véase Figura 14-26*C*). Las CIA de tipo ostium secundum grandes pueden ocurrir como consecuencia de una combinación de una reabsorción excesiva del primer tabique y un agujero oval de gran tamaño (véanse Figuras 14-26*D* y 14-27). Las CIA de tipo ostium secundum se toleran bien durante la infancia; los síntomas como hipertensión pulmonar suelen aparecer hacia los 30 años de edad o más tarde. El cierre de la CIA se lleva a cabo por medio de cirugía a corazón abierto y la tasa de mortalidad es inferior al 1%.

Las **anomalías de los cojinetes endocárdicos con CIA de tipo ostium primum** (véase Figura 14-26*E*) son las formas menos comunes de CIA. Bajo esta denominación se agrupan diversas anomalías cardíacas consecuencia del mismo defecto del desarrollo, un defecto de los cojinetes endocárdicos y del tabique AV. El primer tabique no se fusiona con dichos cojinetes, lo que causa un **ostium primum permeable** o **anomalía del ostium primum.** Por lo general, existe asimismo una hendidura en la cúspide anterior de la válvula mitral. En la clase completa menos frecuente de anomalía de los cojinetes endocárdicos y tabiques AV no tiene lugar la fusión de estos cojinetes. En consecuencia, se origina un defecto grande en el centro del corazón conocido como **anomalía del tabique AV** (Figura 14-28). Este tipo de CIA ocurre en alrededor del 20% de las personas con síndrome de Down; en otros pacientes es una anomalía relativamente poco frecuente. Se caracteriza por una comunicación interauricular interventricular con válvulas auriculoventriculares notablemente anómalas. Esta grave anomalía cardíaca se puede detectar durante el estudio ecográfico del corazón fetal.

Todas las **CIA de tipo seno venoso** (CIA altas) se localizan en la parte superior del tabique interauricular cerca de la entrada de la VCS (véase Figura 14-26*F*). La anomalía del seno venoso representa uno de los tipos más raros de CIA y se debe a la reabsorción incompleta del seno venoso en la aurícula derecha o desarrollo anómalo del septum secundum. Este tipo de CIA se suele asociar con conexiones venosas pulmonares anómalas parciales.

Aurícula común

La aurícula común es una anomalía cardíaca poco frecuente en la que está ausente el tabique interauricular. Esta situación es consecuencia de la falta de desarrollo del primer y segundo tabiques.

Comunicación interventricular

La comunicación interventricular (CIV) es la clase más común de CC y representa alrededor del 25% de los defectos. La CIV se produce con mayor frecuencia en varones que en mujeres. Puede ocurrir en cualquier parte del tabique interventricular (IV) (véase Figura 14-28*B*). Muchas CIV de tamaño pequeño se cierran espontáneamente (30%-50%), más frecuentemente durante el primer año de vida. La mayoría de los pacientes con una CIV grande sufre una derivación importante de sangre de izquierda a derecha.

La CIV membranosa es el tipo más frecuente de CIV (véanse Figuras 14-28*B* y 14-29*A*). El cierre incompleto del agujero IV se debe a la falta de desarrollo de la porción membranosa del tabique IV. También es consecuencia de la falta de crecimiento del tejido subendocárdico desde el

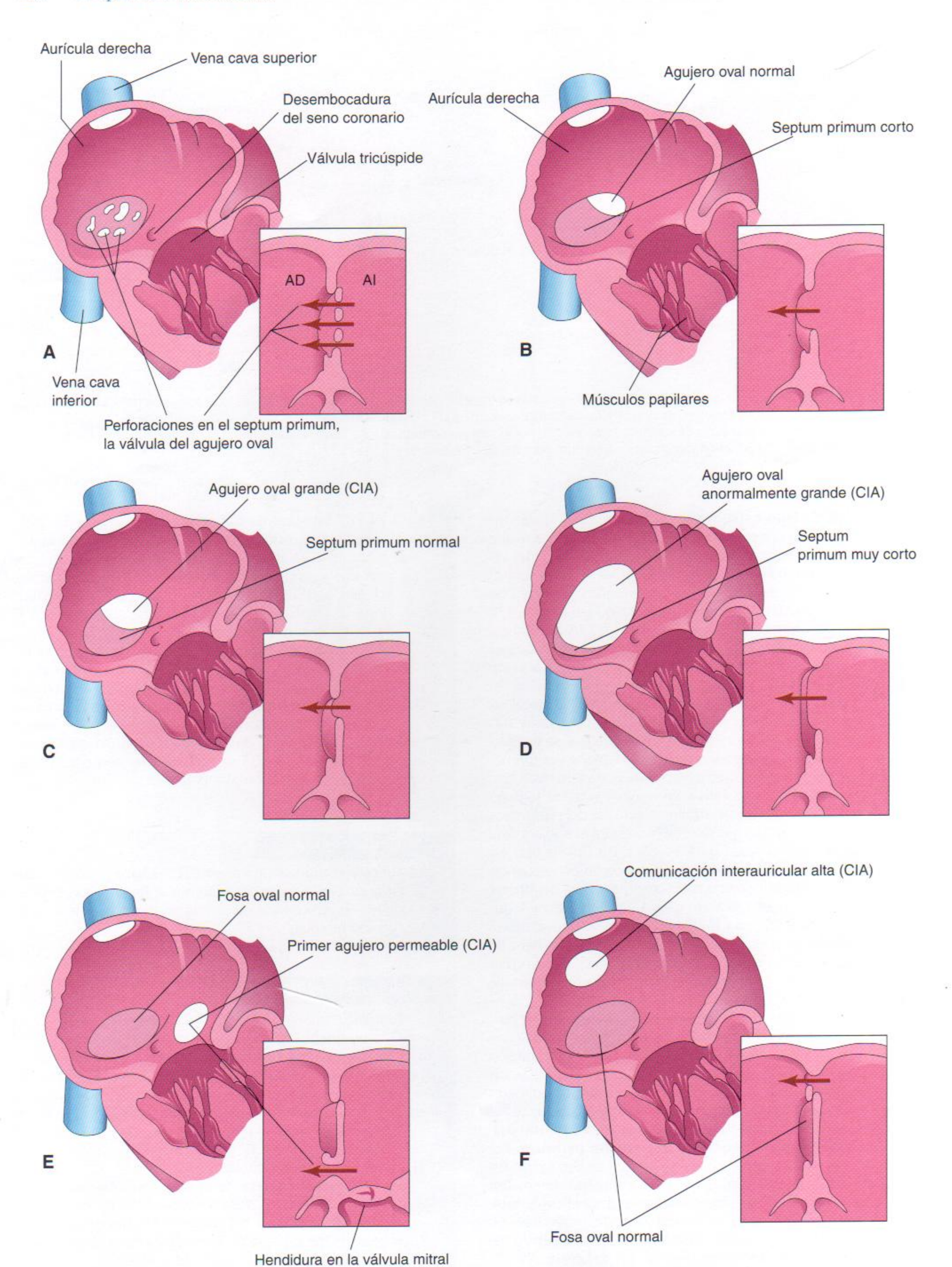


Figura 14 - 26. *Véase la leyenda en la página siguiente.*

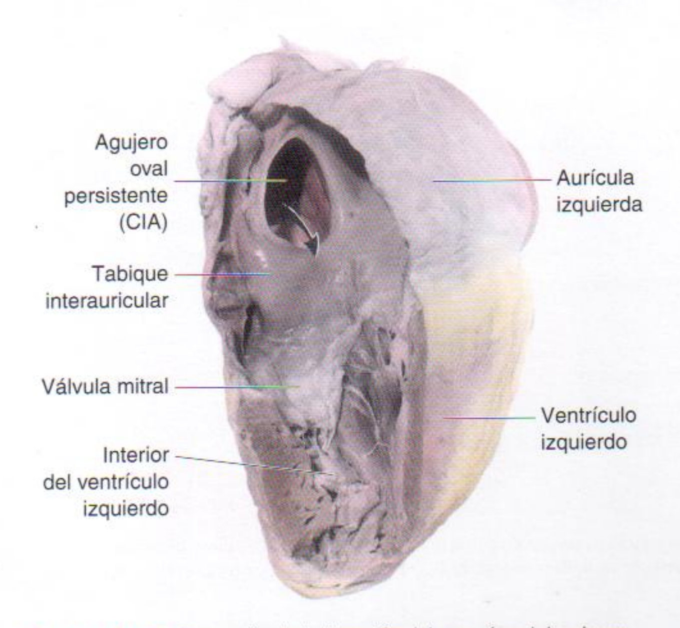


Figura 14-27. Fotografía de la disección del corazón adulto de un varón con persistencia de un agujero oval grande. La flecha pasa a través de un CIA de gran tamaño, consecuencia de un agujero oval anormalmente grande y de la reabsorción excesiva del septum primum. Se trata de un CIA tipo secundum y constituye una de las variedades más comunes de CC. El ventrículo y la aurícula derechos presentan un tamaño mayor.

lado derecho del cojinete endocárdico y de fusión con el tabique aortopulmonar y la parte muscular del tabique IV (véase Figura 14-18*C* a *E*). Las CIV de gran tamaño con flujo sanguíneo pulmonar excesivo (Figura 14-30) y la hipertensión pulmonar originan disnea (dificultad respiratoria) e insuficiencia cardíaca en etapas tempranas de la lactancia.

La **CIV muscular** es un defecto menos común y puede aparecer en cualquier punto de la parte muscular del tabique IV. A veces existen defectos pequeños múltiples que originan lo que en algunas ocasiones se denomina **CIV en queso suizo.** Es probable que la CIV muscular se produzca por una cavitación excesiva de tejido miocárdico durante la formación de las paredes ventriculares y la parte muscular del tabique IV.

La ausencia del tabique IV se denomina **ventrículo único o ventrículo común** y se debe a la falta de formación del tabique IV. Es un trastorno muy raro que origina un corazón con tres cámaras *(cor triloculare biatriatum).* Cuando existe un único ventrículo, ambas aurículas se vacían a través de una válvula común o dos válvulas auriculares individuales en una sola cámara ventricular. La aorta y el tronco pulmonar se originan en el ventrículo único. En la mayoría de los niños con un único ventrículo existe una **transposición de las grandes arterias** (véase Figura 14-32) y una cámara de salida rudimentaria. Algunos pacientes mueren durante la lactancia por insuficiencia cardíaca congestiva, pero otros sobreviven hasta el comienzo de la edad adulta.

Tronco arterioso

El tronco arterioso (TA) o **TA persistente** es resultado de la falta de desarrollo normal de los rebordes troncales y el

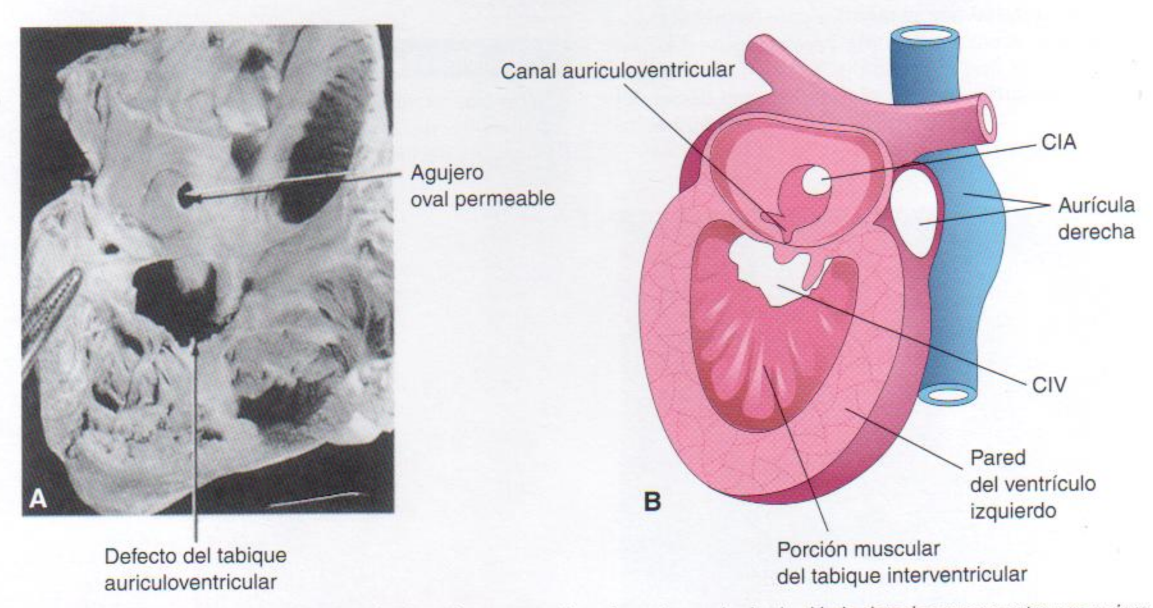


Figura 14-28. *A,* Fotografía del corazón de un lactante seccionado y observado desde el lado derecho que muestra un agujero oval permeable y un defecto del tabique (canal) auriculoventricular. (Tomado de Lev M: *Autopsy Diagnosis of Congenitally Malformed Hearts.* Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1953). *B,* Esquema de un corazón que ilustra varias anomalías del tabique.

Figura 14-26. Dibujos del lado derecho del tabique interauricular (*A* a *F*). Los esquemas adyacentes de cortes de los tabiques ilustran diversos tipos de comunicación interauricular (CIA). *A,* Agujero oval permeable por reabsorción del septum primum en situaciones anómalas. *B,* Agujero oval permeable por reabsorción excesiva del septum primum («defecto de la solapa corto»). *C,* Agujero oval permeable por un agujero oval anormalmente grande. *D,* Agujero oval permeable por un agujero oval anormalmente grande y reabsorción excesiva del septum primum. *E,* Defecto del cojinete endocárdico con una comunicación interauricular tipo primum. El corte adyacente muestra la hendidura en la cúspide anterior de la válvula mitral. *F,* CIA de tipo seno venoso. El defecto alto del tabique se debe a la incorporación anómala del seno venoso en la aurícula derecha. Obsérvese que en *E* y *F* la fosa oval se formó con normalidad.

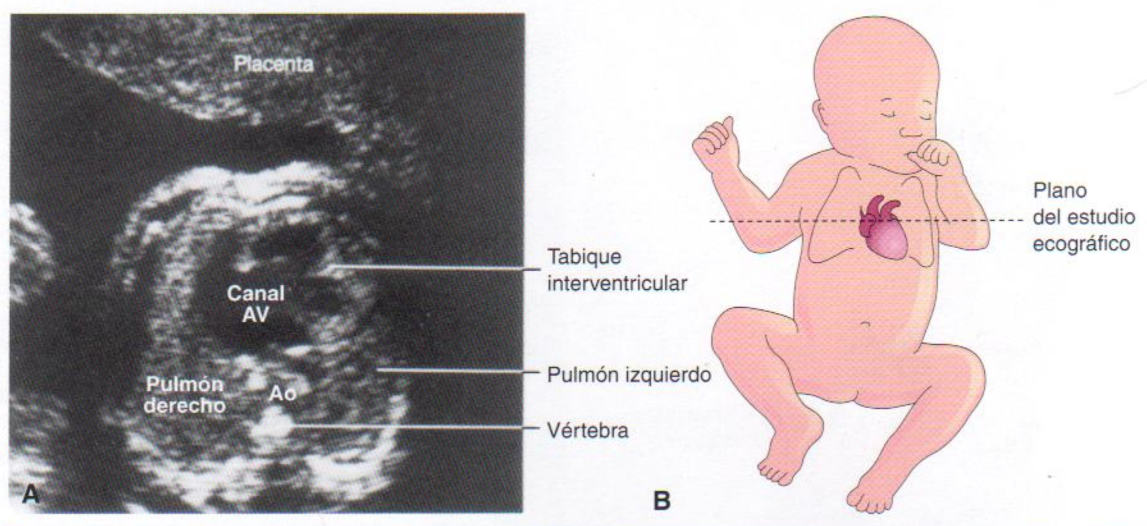


Figura 14 - 29. *A,* Imagen ecográfica del corazón de un feto en el segundo trimestre con una anomalía del canal auriculoventricular (AV) (tabique auriculoventricular). También hay CIA y CIV.(Ao, aorta.) (Cortesía de B. Benacerraf, MD. Diagnostic Ultrasound Associates, P.C., Boston, Massachusetts, EE.UU.) *B,* Dibujo de orientación.

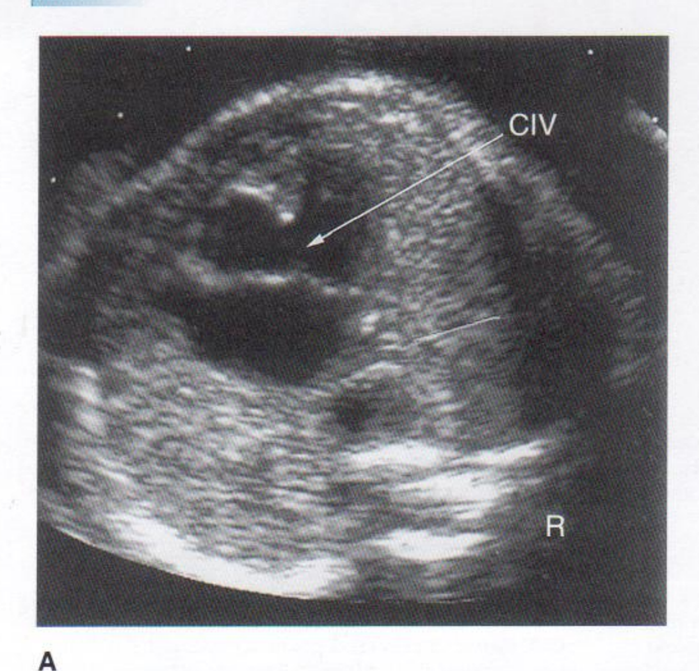
tabique aortopumonar, así como de la ausencia de división del tronco arterioso en la aorta y tronco pulmonar (Figura 14-31). En esta anomalía, un único tronco arterial, el TA, surge del corazón e irriga las circulaciones sistémica, pulmonar y coronaria. Siempre se asocia con una CIV y el TA pasa por encima de la CIV (véase Figura 14-31*B*). Los estudios recientes indican que la detención del desarrollo de la vía del flujo de salida, válvulas semilunares y saco aórtico en el embrión temprano (días 31-32) está implicada en la patogenia de las anomalías del TA. El tipo más común de TA es un único vaso arterial que se ramifica para formar el tronco pulmonar y la aorta ascendente (véase Figura 14-31*A* y *B*). En el siguiente tipo más común, las arterias pulmonares derecha e izquierda surgen juntas de la pared dorsal del TA (véase Figura 14-31*C*). Otros tipos menos comunes se ilustran en la Figura 14-31*D* y *E.*

Anomalías del tabique aortopulmonar

Una anomalía del tabique aortopulmonar es un trastorno raro en el que existe una comunicación (ventana aórtica) entre la aorta y el tronco pulmonar cerca de la **válvula aórtica.** La **anomalía de la ventana aortopulmonar** es consecuencia de un defecto localizado en la formación del tabique aortopulmonar. La presencia de válvulas pulmonares y aórticas y el tabique IV intacto permite distinguir esta anomalía del TA.

Transposición de grandes arterias

La transposición de las grandes arterias (TGA) es la causa más frecuente de **enfermedad cardíaca cianógena** en recién nacidos (Figura 14-32). La TGA se asocia con fre-



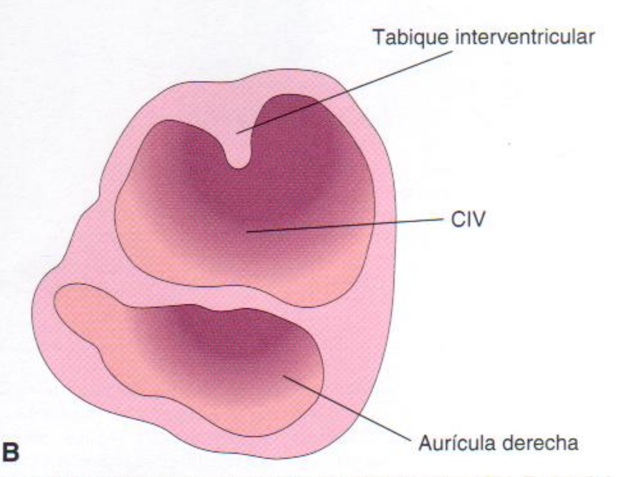


Figura 14 - 30. Ecografía del corazón fetal a las 23,4 semanas de gestación con un defecto del tabique auriculoventricular y un gran CIV. (R, raquis.) (Cortesía del Wesley Lee, MD, Division of Fetal Imaging, William Beaumont Hospital, Royal Oak, Michigan, EE.UU.)

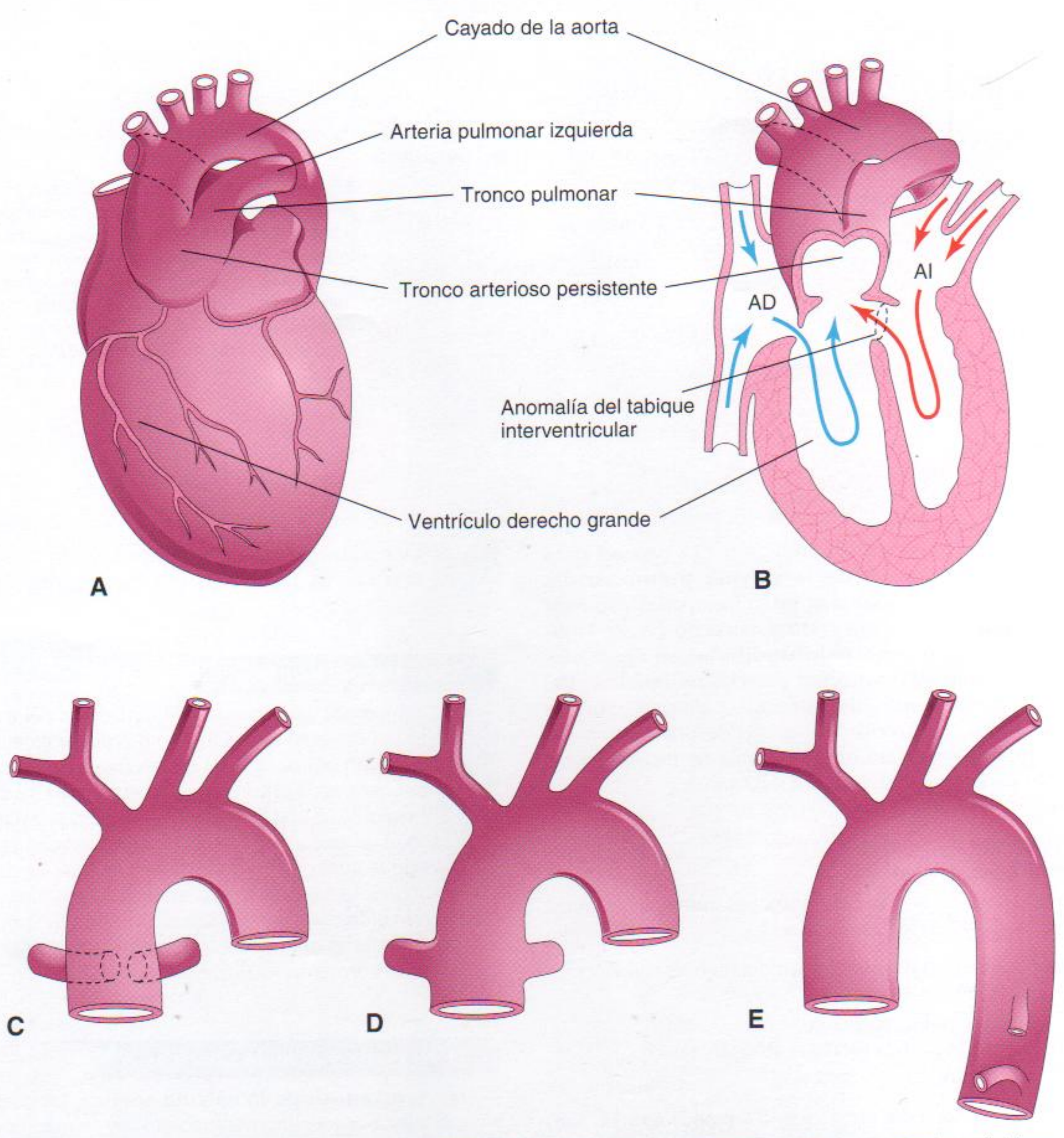


Figura 14 – 31. Esquemas que ilustran los tipos principales del tronco arterioso persistente. *A,* El tronco común se divide en la aorta y un tronco pulmonar corto. *B,* Corte coronal del corazón que aparece en *A.* Obsérvese la circulación en este corazón *(flechas)* y la CIV. *C,* Las arterias pulmonares derecha e izquierda surgen cerca una de la otra del tronco arterioso. *D,* Las arterias pulmonares surgen independientes a partir de los lados del tronco arterioso. *E,* No hay arterias pulmonares; los pulmones son irrigados por las arterias bronquiales.

cuencia a otras anomalías cardíacas (como CIA y CIV). En los casos típicos, la aorta se encuentra en posición anterior respecto al ventrículo derecho morfológico y el tronco pulmonar surge del ventrículo izquierdo morfológico. Las CIA y CIV asociadas permiten cierto intercambio entre las circulaciones sistémica y pulmonar. Debido a estas anomalías anatómicas, la sangre venosa sistémica desoxigenada que regresa a la aurícula derecha penetra en el ventrículo derecho y a continuación llega al organismo a través de la aorta. La sangre venosa pulmonar oxigenada entra a través del ventrículo izquierdo de nuevo a la circulación pulmonar. El agujero oval permeable permite cierta mezcla de sangre. Si no se corrige la transposición, estos niños suelen morir en unos meses.

En numerosas ocasiones se ha intentado explicar el fundamento de este tipo de anomalías; muchos investigadores apoyan la **hipótesis del crecimiento conal.** Según esta teoría, el tabique aortopulmonar no logra seguir un trayecto espiral durante la división del bulbo arterioso y el TA. Se cree que este defecto es consecuencia de la ausencia de desarrollo normal del cono arterioso durante la incorporación del bulbo arterioso a los ventrículos. Los estudios recientes sugieren que es posible que también esté implicada una migración defectuosa de células de la cresta neural.

División desigual del tronco arterioso

La división desigual del tronco arterioso (Figuras 14-33*A* y 14-34*B* y *C*) se produce cuando hay una división desigual del TA por encima de las válvulas. Una arteria es grande y la otra pequeña. Por eso, el tabique aortopulmonar no está alineado con el tabique IV y se produce una CIV. Por lo general, el vaso de mayor tamaño (aorta o tronco pulmonar)

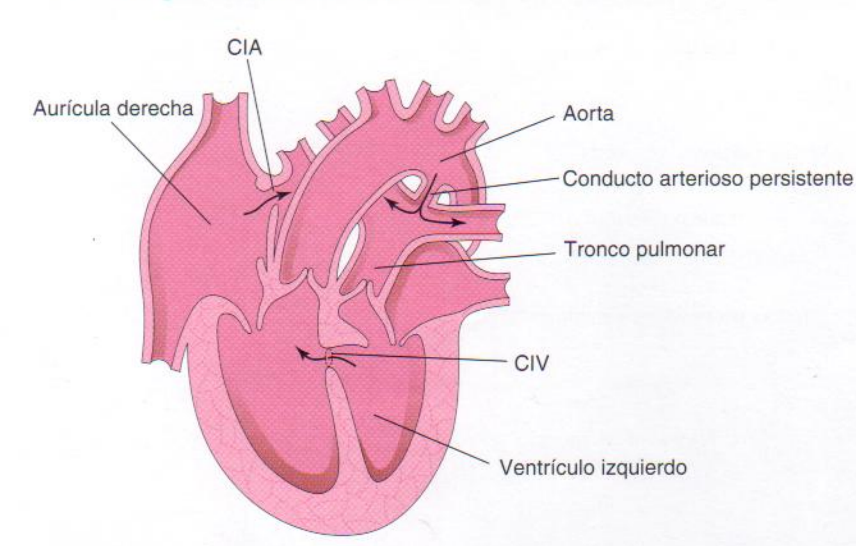


Figura 14 - 32. Diagrama de un corazón malformado que ilustra la transposición de grandes arterias (TGA). Las anomalías de los tabiques interventricular e interauricular permiten la mezcla de sangre arterial y venosa. La TGA es la causa aislada más común de cardiopatía cianógena en recién nacidos. Como en este caso, suele ir acompañada de otras anomalías cardíacas (CIV y CIA).

suele acabalgar (pasar por encima) de la CIA (véase Figura 14-33*B*). En la **estenosis de la válvula pulmonar,** las cúspides de la válvula pulmonar están fusionadas y forman una cúpula con un orificio central estrecho (véase Figura 14-34*D*). En la **estenosis infundibular,** el cono arterioso (infundíbulo) del ventrículo derecho no está bien desarrollado. Ambos tipos de estenosis pulmonar pueden aparecer juntos. En función del grado de obstrucción del flujo sanguíneo, existe un grado variable de hipertrofia del ventrículo derecho (véase Figura 14-33*A* y *B*).

Tetralogía de Fallot

Este grupo clásico de cuatro anomalías cardíacas (Figuras 14-33*B*, 14-35 y 14-36) consta de:

- estenosis pulmonar (obstrucción del flujo de salida del ventrículo derecho)
- comunicación interventricular (CIV)
- dextroposición aórtica (aorta acabalgante)
- hipertrofia ventricular derecha

El tronco pulmonar suele ser pequeño (véase Figura 14-33*A*) y también pueden existir diversos grados de estenosis arterial pulmonar. La **cianosis** constituye uno de los signos obvios de la tetralogía, pero no suele estar presente al nacer.

Atresia pulmonar

Esta anomalía aparece cuando la división del tronco arterioso es tan desigual que el tronco pulmonar carece de luz o no hay ningún orificio a nivel de la válvula pulmonar. La atresia pulmonar puede estar o no asociada a una CIV. La atresia con CIV constituye una forma extrema de la tetralogía de Fallot. Todo el gasto cardíaco del ventrículo derecho se realiza a través de la aorta. El flujo sanguíneo pulmonar depende de la existencia de un conducto arterioso permeable (CAP) o de vasos colaterales bronquiales. Si existe una hipoplasia intensa de las arterias pulmonares, el **trasplante corazón-pulmón** puede representar el único tratamiento.

Estenosis y atresia aórticas

En la **estenosis de la válvula aórtica,** los bordes de la válvula están generalmente fusionados y forman una cúpula con una abertura estrecha (véase Figura 14-34*D*). Esta anomalía

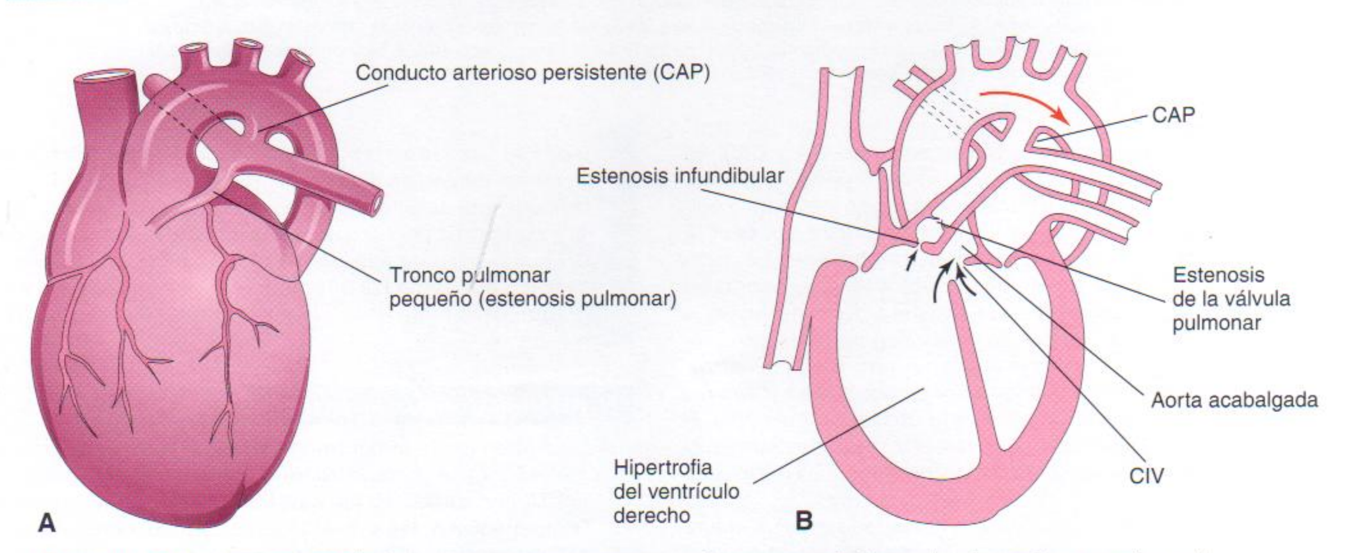


Figura 14 - 33. *A,* Dibujo del corazón de un niño que muestra un tronco pulmonar pequeño (estenosis pulmonar) y una aorta grande, consecuencia de la división desigual del tronco arterioso. Asimismo, aparece hipertrofia del ventrículo derecho y un CAP. *B,* Corte frontal del corazón que representa la tetralogía de Fallot. Obsérvense las cuatro malformaciones cardíacas: estenosis de la válvula pulmonar, CIV, acabalgamiento aórtico e hipertrofia del ventrículo derecho. En este caso también existe estenosis infundibular.

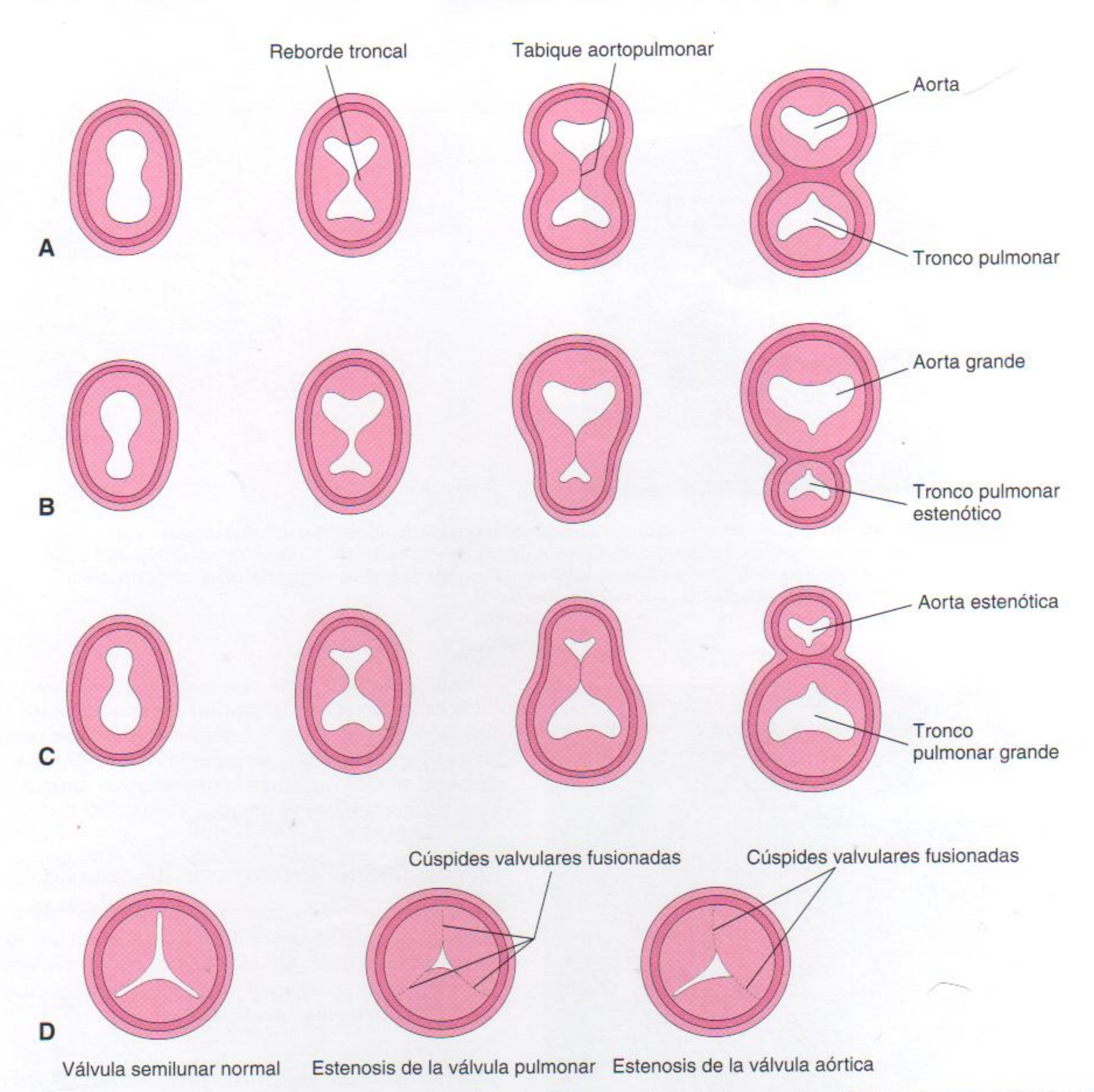


Figura 14 - 34. División anómala del tronco arterioso (TA). *A* a *C*, Esquemas de cortes transversales del TA que ilustran su división normal y anómala. *A*, Normal. *B*, División desigual del TA que origina un tronco pulmonar pequeño. *C*, División desigual que da lugar a una aorta pequeña. *D*, Esquemas que ilustran una válvula semilunar normal y válvulas pulmonares y aórticas estenóticas.

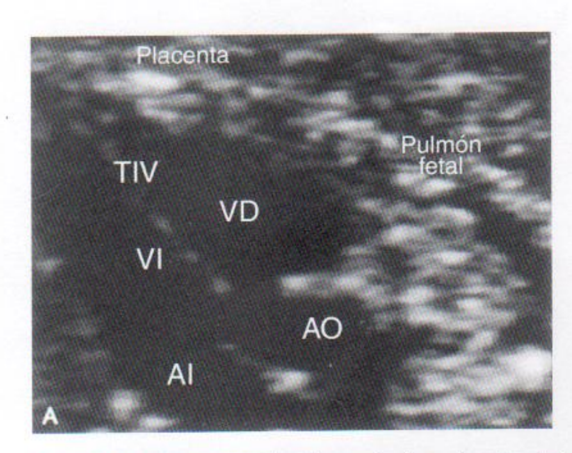
puede ser congénita o aparecer tras el nacimiento (adquirida). La estenosis valvular origina un trabajo adicional para el corazón y genera una hipertrofia del ventrículo izquierdo y ruidos cardíacos anómalos **(soplos cardíacos).** En la *estenosis subaórtica* con frecuencia hay una banda de tejido fibroso inmediatamente por debajo de la válvula aórtica. El estrechamiento de la aorta es consecuencia de la persistencia de tejido que normalmente degenera al formarse la válvula. La atresia aórtica aparece cuando la obstrucción de la aorta o de su válvula es completa.

Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico

El ventrículo izquierdo es pequeño y no funciona (Figura 14-37); por su parte, el derecho mantiene las circulaciones pulmonar y sistémica. La sangre pasa desde el lado izquierdo al derecho del corazón a través de una CIA o un agujero oval dilatado, donde se mezcla con la sangre venosa sistémica. Además de la falta de desarrollo del lado izquierdo del corazón, existe una atresia del orificio aórtico o mitral e hipoplasia de la aorta ascendente. Los niños aquejados de esta grave patología suelen morir durante las primeras semanas de vida. Es probable que ciertas *alteraciones de la migración de las células de la cresta neural,* función hemodinámica, muerte celular y proliferación de la matriz extracelular sean responsables de la patogenia de numerosas CC, como es el caso de este síndrome.

Derivados de los arcos aórticos

Conforme se desarrollan a lo largo de la cuarta semana, los arcos faríngeos son irrigados por arterias del **saco aórtico,** los **arcos aórticos** (Figura 14-38*B*). Los arcos aórticos terminan en la aorta dorsal del lado homolateral. Aunque se



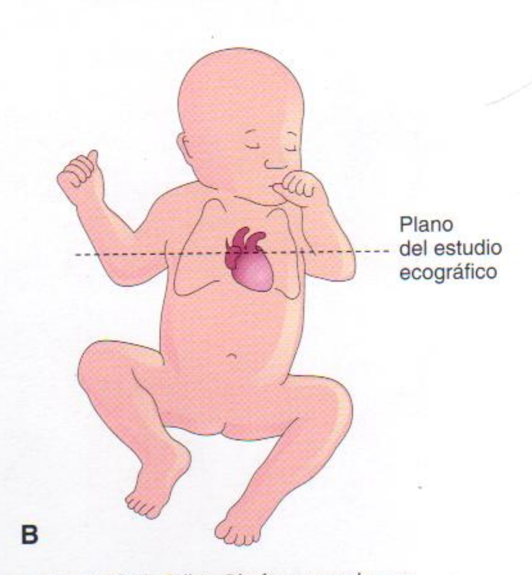


Figura 14 - 35. *A,* Ecografía del corazón de un feto de veinte semanas con tetralogía de Fallot. Obsérvese que la gran aorta (AO) se acabalga sobre el tabique interventricular. Como resultado de ello, recibe sangre de los ventrículos izquierdo (VI) y derecho (VD). (TIV, tabique interventricular; AI, aurícula izquierda.) (Cortesía de B. Benacerraf, MD, Diagnostic Ultrasound Associates, P.C., Boston, Massachusetts, EE.UU.) *B,* Dibujo de orientación.

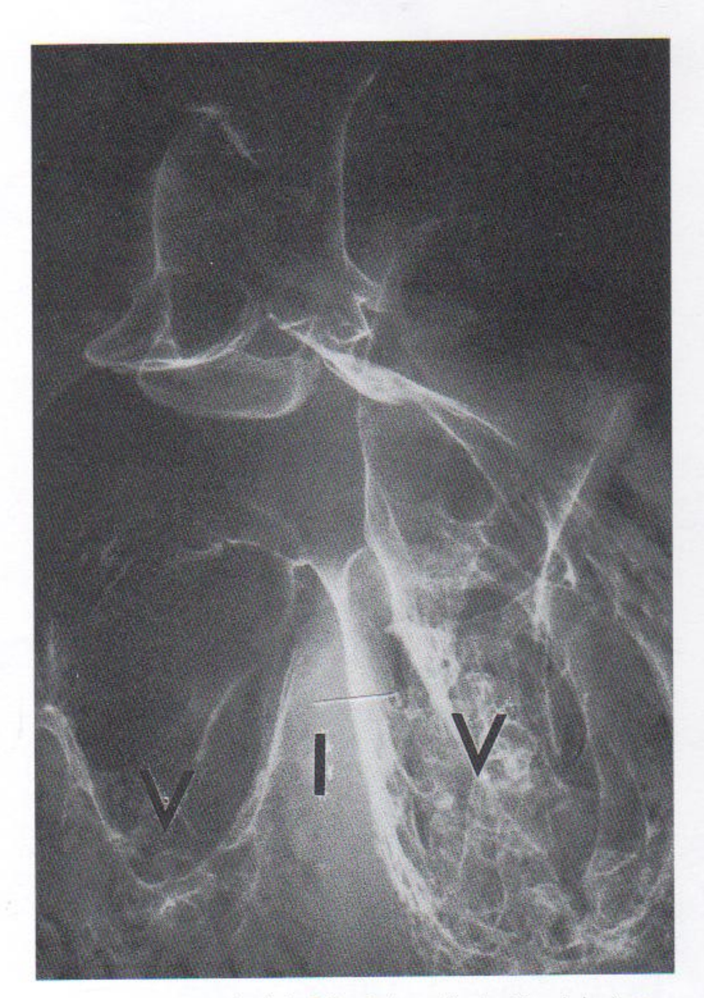


Figura 14 - 36. Tetralogía de Fallot. Se inyectó polvo fino de bario en el corazón. Obsérvense los dos ventrículos (V), el tabique interventricular (I), la comunicación interventricular en el borde superior y el origen de la aorta por encima del ventrículo derecho (aorta acabalgada). No se puede visualizar la arteria pulmonar principal. (Cortesía del Dr. Joseph R. Siebert, Children's Hospital & Regional Center, Seattle, WA, EE.UU.).

suelen desarrollar seis pares de arcos aórticos, no todos ellos están presentes al mismo tiempo. Para cuando se ha formado el sexto par, los dos primeros han desaparecido (véase Figura 14-38*C*). Durante la octava semana, el patrón del arco aórtico primitivo se transforma en la organización arterial fetal final (Fig. 14-39*C*).

Derivados del primer par de arcos aórticos

Estas arterias (arcos aórticos) desaparecen en gran parte, pero las partes restantes forman las **arterias maxilares,** que irrigan los oídos, dientes y músculos oculares y faciales. Estos arcos aórticos también pueden participar en la formación de las **arterias carótidas externas.**

Derivados del segundo par de arcos aórticos

Las partes dorsales de estas arterias se mantienen y dan lugar a los troncos de las **arterias estapedias,** los cuales son pequeños vasos que atraviesan el anillo del estribo, un hueso pequeño, en el oído medio.

Derivados del tercer par de arcos aórticos

Las porciones proximales de dichas arterias forman las **arterias carótidas comunes,** que irrigan estructuras de la cabeza (véase Figura 14-39*D*). Las partes distales de este par se unen a la aorta dorsal y forman las **arterias carótidas internas,** que riegan los oídos, las órbitas, el cerebro y sus meninges (membranas protectoras).

Derivados del cuarto par de arcos aórticos

El **cuarto arco aórtico izquierdo** forma parte del cayado de la aorta (véase Figura 14-39*C*). La parte proximal del cayado se desarrolla a partir del saco aórtico y la distal lo hace de la aorta dorsal izquierda. El **cuarto arco aórtico derecho** se convierte en la porción proximal de la **arteria subclavia derecha.** La parte distal de esta arteria procede de la aorta dorsal derecha y la séptima arteria intersegmentaria

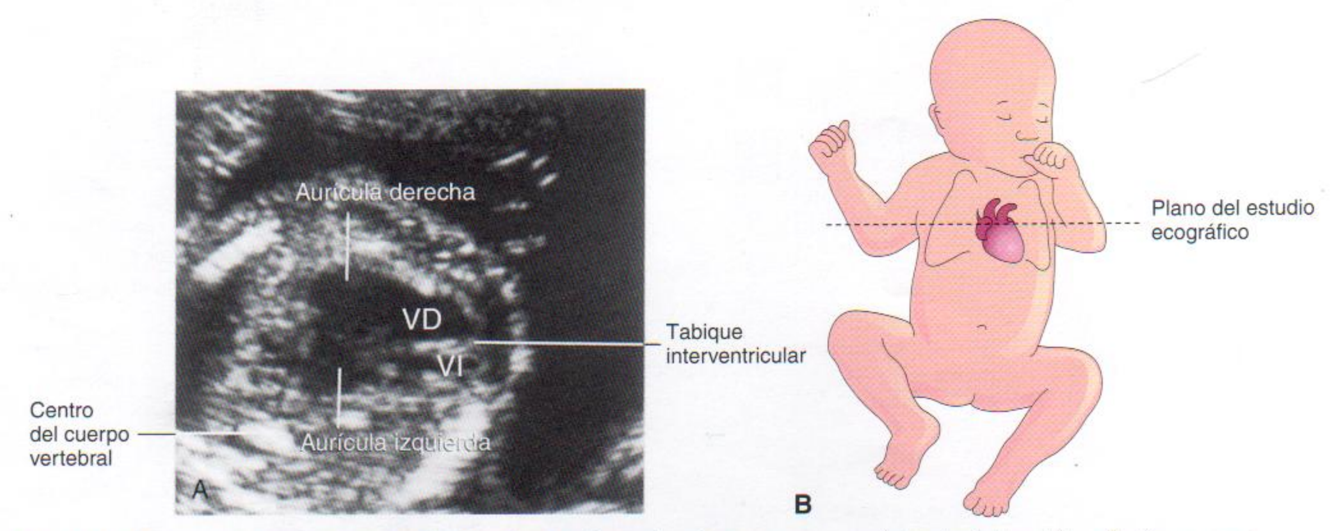


Figura 14 - 37. *A,* Imagen ecográfica del corazón de un feto en el segundo trimestre con un corazón izquierdo hipoplásico. Obsérvese que el ventrículo izquierdo (VI) es mucho más pequeño que el derecho (VD). Se presenta una imagen oblicua del tórax fetal a través del eje largo de los ventrículos. (Cortesía de B. Benacerraf, MD, Diagnostic Ultrasound Associates, P.C., Boston, Massachusetts, EE.UU.) *B,* Dibujo de orientación.

Arcos faríngeos
1.°
2.°
3.°
Cordón umbilical
Saco vitelino
A

Arcos aórticos (1.° a 3.°)
Saco aórtico
Aorta dorsal izquierda
Arteria vitelina
Arteria umbilical izquierda
Corazón
Vena umbilical
Vasos vitelinos en el saco vitelino
B

Arcos aórticos 3.°, 4.° y 6.°
Médula espinal
Mesencéfalo
Arteria pulmonar
Aorta dorsal
Tallo vitelino
Saco vitelino
C

Figura 14 - 38. Arcos faríngeos y arcos aórticos. *A,* Lado izquierdo de un embrión (aproximadamente 26 días). *B,* Esquema de este embrión que muestra los arcos aórticos izquierdos que surgen del saco aórtico, atraviesan los arcos faríngeos y terminan en la aorta dorsal izquierda. *C,* Un embrión (alrededor de 37 días) con una aorta dorsal única y degeneración de la mayor parte de los dos primeros pares de arcos aórticos.

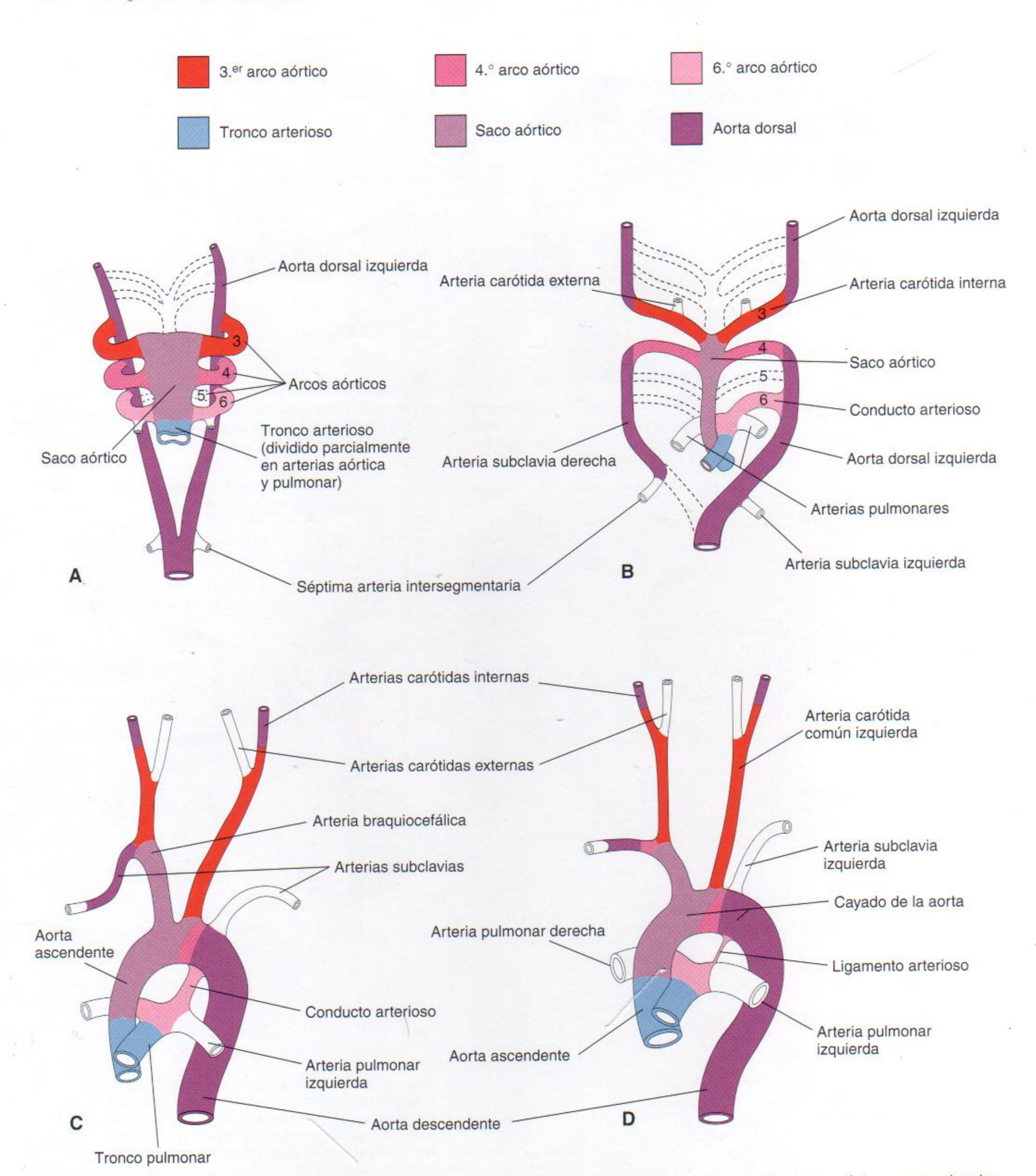


Figura 14 - 39. Esquemas de los cambios que tienen lugar durante la transformación del tronco arterioso, saco aórtico, arcos aórticos y aortas dorsales en el patrón arterial del adulto. Los vasos sin colorear no derivan de estas estructuras. *A,* Arcos aórticos a las seis semanas; en esta etapa han desaparecido en gran medida los dos primeros pares de arcos aórticos. *B,* Arcos aórticos a las siete semanas; las partes de las aortas dorsales y arcos aórticos que normalmente desaparecen se indican por medio de líneas punteadas. *C,* Disposición arterial a las ocho semanas. *D,* Esquema de los vasos arteriales de un niño de seis meses. Obsérvese que la aorta ascendente y las arterias pulmonares son considerablemente más pequeñas en *C* que en *D,* lo que representa el flujo relativo a través de estos vasos en las diferentes etapas del desarrollo. Obsérvese el tamaño grande del conducto arterioso (CA) en *C* y que se trata esencialmente de una continuación directa del tronco pulmonar. El CA se suele cerrar funcionalmente los primeros días posteriores al nacimiento. Finalmente, el CA se transforma en el ligamento arterioso, como se muestra en *D.*

derecha. La arteria subclavia izquierda no proviene de ningún arco aórtico; se forma a partir de la séptima arteria intersegmentaria izquierda (véase Figura 14-39*A*). Conforme avanza el proceso de desarrollo, el crecimiento diferencial desplaza el origen de la arteria subclavia izquierda en sentido craneal hasta quedar situada en la proximidad del origen de la arteria carótida común izquierda (véase Figura 14-39*D*).

Destino del quinto par de arcos aórticos

En alrededor del 50% de los embriones, el quinto par de arcos aórticos son vasos rudimentarios que degeneran pronto sin dejar derivados vasculares. En el otro 50% estas arterias no llegan a desarrollarse.

Derivados del sexto par de arcos aórticos

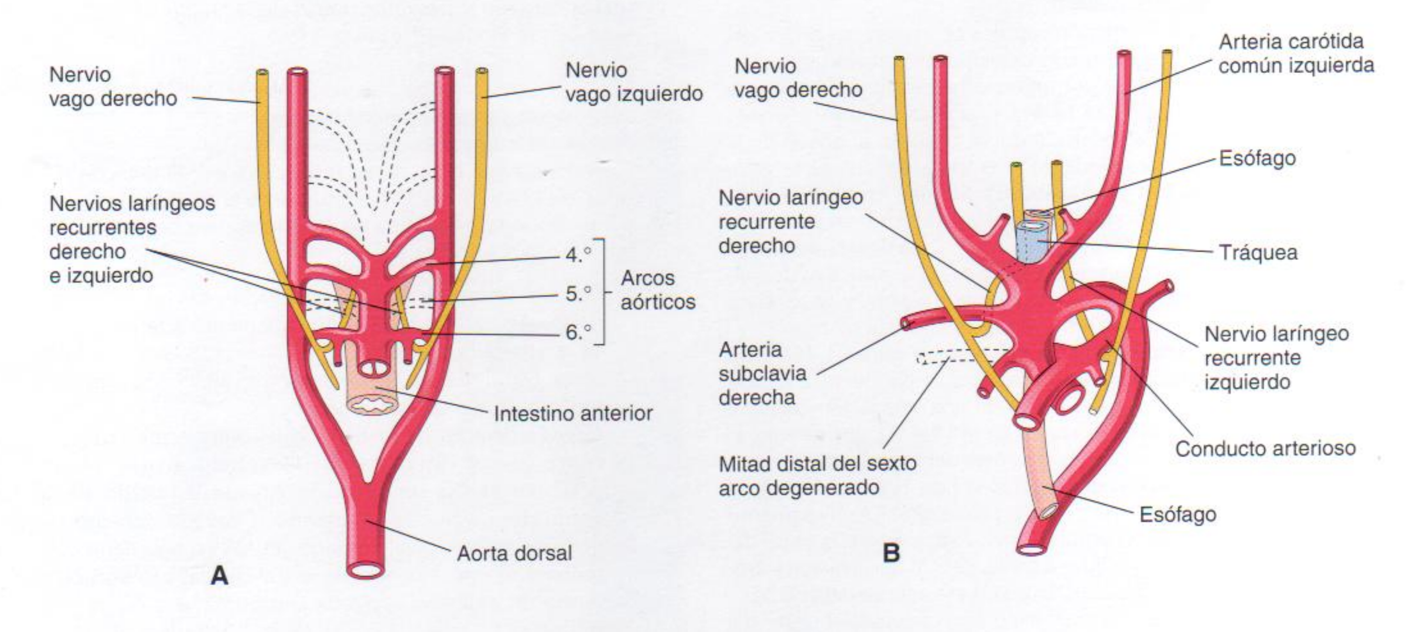
El **sexto arco aórtico izquierdo** se desarrolla como se detalla a continuación (véase Figura 14-39*B* y *C*):

- La porción proximal del arco perdura como la parte proximal de la **arteria pulmonar izquierda.**
- La porción distal del arco pasa desde la arteria pulmonar izquierda hasta la aorta dorsal y forma una comunicación arterial, el **conducto arterioso.**

El **sexto arco aórtico derecho** da lugar a las siguientes estructuras:

- La parte proximal del arco persiste como la parte proximal de la **arteria pulmonar derecha.**
- La parte distal del arco degenera.

La transformación del sexto par de arcos aórticos explica la distinta evolución de los **nervios recurrentes laríngeos** en ambos lados. Estos nervios inervan el sexto par de arcos faríngeos y rodean al sexto par de arcos aórticos en su trayecto hacia la laringe en desarrollo (Figura 14-40*A*). **En la derecha,** la parte distal del sexto arco aórtico derecho degenera y el nervio laríngeo recurrente derecho se



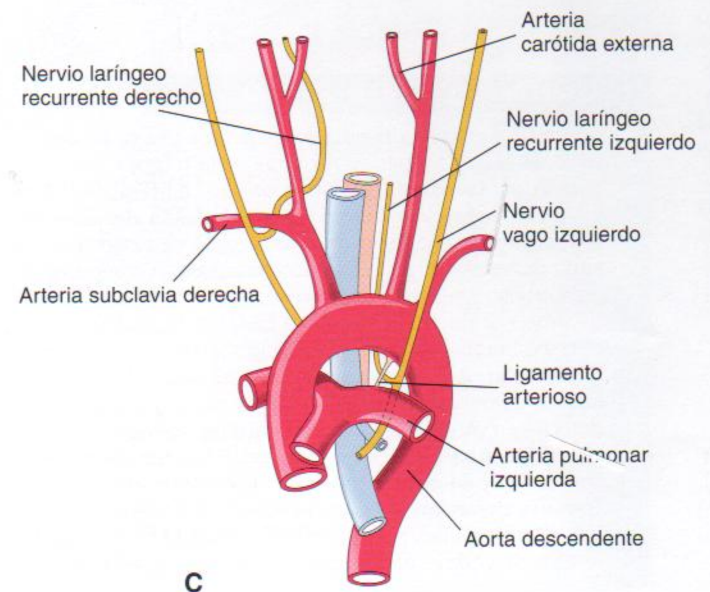


Figura 14 - 40. Relación de los nervios laríngeos recurrentes con los arcos aórticos. *A,* Seis semanas; se muestran los nervios laríngeos recurrentes enroscados alrededor del sexto par de arcos aórticos. *B,* Ocho semanas, fase en la que el nervio laríngeo recurrente derecho se halla enroscado alrededor de la arteria subclavia derecha, y el nervio laríngeo recurrente izquierdo lo hace alrededor del conducto arterioso y del cayado de la aorta. *C,* Niño; se señala el nervio laríngeo recurrente izquierdo alrededor del ligamento arterioso y del cayado de la aorta.

desplaza hacia arriba y se curva alrededor de la porción proximal de la arteria subclavia derecha, derivada del cuarto arco aórtico (véase Figura 14-40*B*). **En la izquierda,** el nervio laríngeo recurrente izquierdo rodea al conducto arterioso (CA) formado por la parte distal del sexto arco aórtico. Cuando esta derivación arterial sufre una involución tras el nacimiento, el nervio rodea al *ligamento arterioso* (resto del CA) y el cayado de la aorta (véase Figura 14-40*C*).

Anomalías de los arcos aórticos

Debido a las numerosas modificaciones implicadas en la transformación del sistema de arcos faríngeos embrionarios de arterias en el patrón arterial adulto, es comprensible que aparezcan anomalías. La mayoría de las irregularidades son consecuencia de la persistencia de partes de los arcos aórticos que suelen desaparecer o bien de la desaparición de porciones que se mantienen normalmente.

Coartación aórtica

La coartación (constricción) aórtica ocurre en alrededor del 10% de niños y adultos con cardiopatías congénitas. La coartación se caracteriza por un estrechamiento de la aorta de longitud variable (Figura 14-41). Casi todas las constricciones aórticas se sitúan en posición dorsal respecto al origen de la arteria subclavia izquierda en la entrada del conducto arterioso **(coartación yuxtaductal).** Se suele emplear la clasificación en coartaciones preductal y posductal; sin embargo, en el 90% de los casos la coartación se sitúa directamente enfrente del conducto arterioso. La coartación aórtica es dos veces más frecuente en varones que en mujeres y se asocia a una válvula aórtica bicúspide en el 70% de los casos.

En la **coartación posductal** (véase Figura 14-41*A* y *B*), la estenosis es inmediatamente distal al conducto arterioso (CA). Esto permite el desarrollo de una circulación colateral durante el período fetal (véase Figura 14-41*B*), que permite el paso de sangre a las zonas inferiores del organismo.

En la **coartación preductal** (véase Figura 14-41*C*), el prototipo fetal, la constricción es proximal al CA. El segmento estrechado puede ser amplio (véase Figura 14-41*D*); antes del nacimiento, la sangre fluye a través del CA hacia la aorta descendente para su distribución a la parte inferior del cuerpo.

En un lactante con coartación aórtica grave, el cierre del CA comporta hipoperfusión y rápido deterioro de su estado de salud. Estos enfermos suelen recibir infusiones de prostaglandina E_2 para volver a abrir el CA y establecer un flujo sanguíneo adecuado hacia las extremidades inferiores. No se conocen bien las causas de la coartación aórtica. Esta patología puede ser una característica del síndrome de Turner (véase Capítulo 8). Esta y otras observaciones sugieren que podría ser causada por factores genéticos o ambientales. Existen tres puntos de vista principales acerca de la base embriológica de la coartación aórtica:

- Durante la formación del cayado de la aorta, el tejido muscular del CA se puede incorporar a la pared de la aorta; posteriormente, cuando el CA se contrae al nacer, el músculo ductal de la aorta también lo hace, generando la coartación.
- Puede haber una involución anómala de un pequeño segmento de la aorta dorsal izquierda (véase Figura 14-41*F*). Después, este segmento estenótico (área de coartación) se desplaza en sentido craneal con la arteria subclavia izquierda (véase Figura 14-41*G*).
- A lo largo de la vida fetal, el segmento del cayado de la aorta situado entre la arteria subclavia izquierda y el CA suele ser estrecho porque lleva poca sangre. Tras el cierre del CA, normalmente esta área estrecha (istmo) aumenta de tamaño hasta que adquiere el mismo diámetro que la aorta. Si el istmo persiste, se forma una coartación.

Cayado aórtico doble

Esta rara anomalía se caracteriza por la existencia de un **anillo vascular** alrededor de la tráquea y esófago (Figura 14-42*B*). Se pueden presentar diversos grados de compresión de estas estructuras. Cuando la compresión es importante, origina respiración ruidosa agravada por el llanto, la alimentación y la flexión del cuello. El anillo vascular se debe a la no desaparición de la parte distal de la aorta dorsal derecha (véase Figura 14-42*A*), como consecuencia de lo cual se forman un cayado derecho y otro izquierdo. Por lo general, el cayado aórtico derecho es de mayor tamaño y pasa por detrás de la tráquea y del esófago (véase Figura 14-42*B*).

Cayado derecho de la aorta

Cuando persiste la totalidad de la aorta dorsal derecha (Figura 14-43*A* y *B*) y la parte distal de la aorta dorsal izquierda involuciona, se origina un cayado aórtico derecho. Existen dos tipos principales:

- *Cayado derecho de la aorta sin componente retroesofágico* (véase Figura 14-43*B*). El CA (o ligamento arterioso) pasa de la arteria pulmonar derecha al cayado derecho de la aorta. Dado que no se forma ningún anillo vascular, este trastorno suele ser asintomático.
- *Cayado derecho de la aorta con componente retroesofágico* (véase Figura 14-43*C*). Probablemente, en un principio existía un pequeño cayado izquierdo de la aorta que involucionó, dejando el cayado derecho en posición posterior al esófago. El CA (o ligamento arterioso) se une a la porción distal del cayado aórtico y forma un anillo, que puede comprimir el esófago y la tráquea.

Arteria subclavia derecha anómala

La arteria subclavia derecha surge de la parte distal del cayado de la aorta y pasa por detrás de la tráquea y esófago para irrigar la extremidad superior derecha (Figuras 14-44 y 14-45). Se produce una **arteria subclavia derecha retroesofágica** cuando el cuarto arco aórtico derecho y la aorta dorsal derecha desaparecen craneales a la séptima arteria intersegmentaria. Como consecuencia de ello, la arteria subclavia derecha se forma a partir de la séptima arteria intersegmetaria derecha y la porción distal de la aorta dorsal derecha. A medida que avanza el desarrollo, el crecimiento diferencial desplaza el origen de la arteria subclavia derecha en sentido craneal hasta que se sitúa cerca del origen de la arteria subclavia izquierda. A pesar de que esta anomalía de la arteria subclavia derecha es relativamente común y siempre origina un anillo vascular, suele carecer de importancia clínica porque el anillo no es lo suficientemente estrecho como para comprimir el esófago y la tráquea.

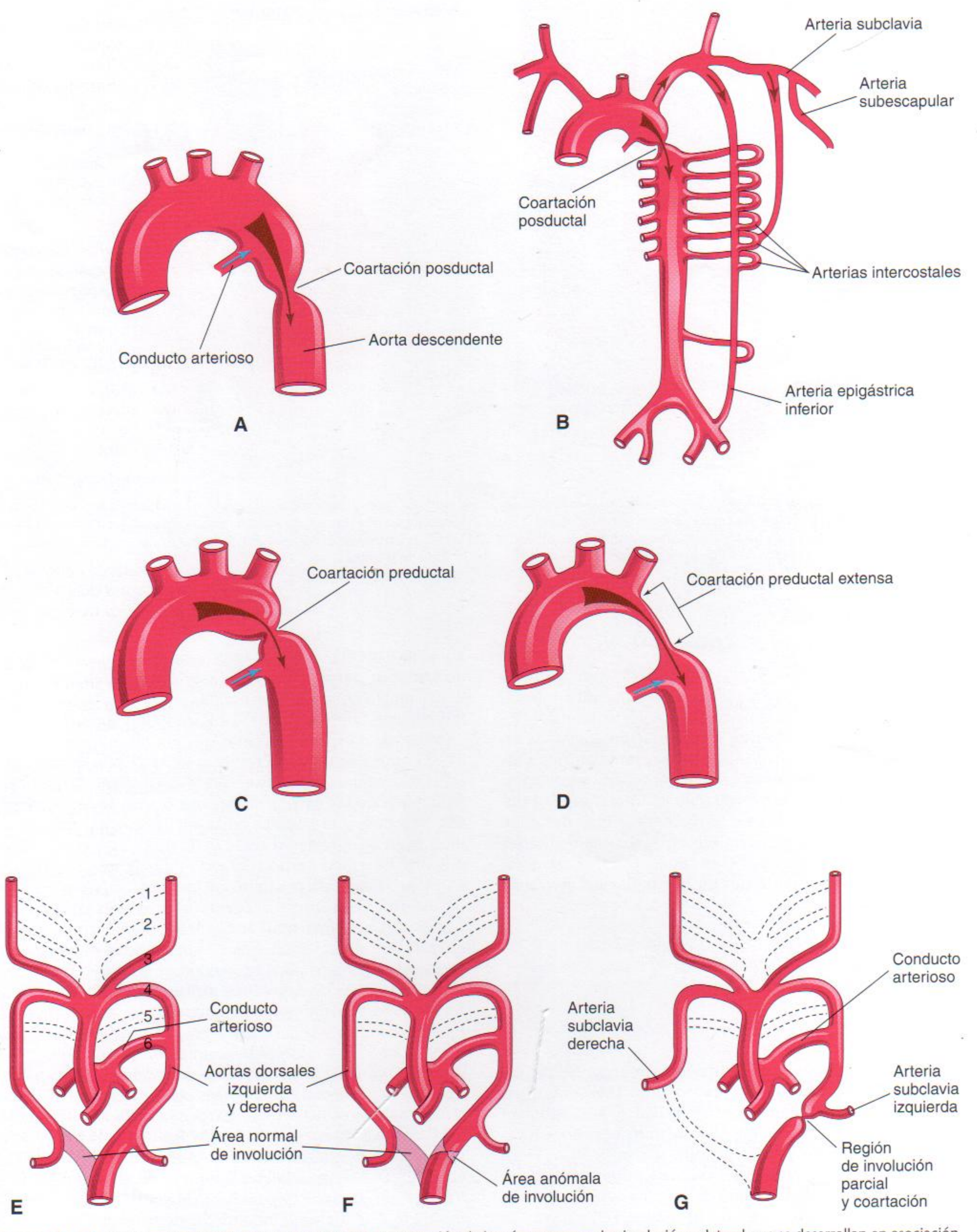


Figura 14 - 41. *A,* Coartación posductal de la aorta. *B,* Representación de las vías comunes de circulación colateral que se desarrollan en asociación con la coartación posductal de la aorta. *C* y *D,* Coartación preductal. *E,* Esquema del patrón del cayado aórtico en un embrión de siete semanas que muestra las áreas que involucionan normalmente. Obsérvese que, en condiciones normales, el segmento distal de la aorta dorsal derecha involuciona conforme se desarrolla la arteria subclavia derecha. *F,* Involución anómala de un segmento distal pequeño de la aorta dorsal izquierda. *G,* Etapa posterior que muestra el segmento que ha involucionado de manera anómala y aparece como una coartación de la aorta. Se mueve hacia la región del conducto arterioso con la arteria subclavia izquierda. Estos dibujos (*E* a *G*) ilustran una hipótesis relativa a la base embriológica de la coartación de la aorta.

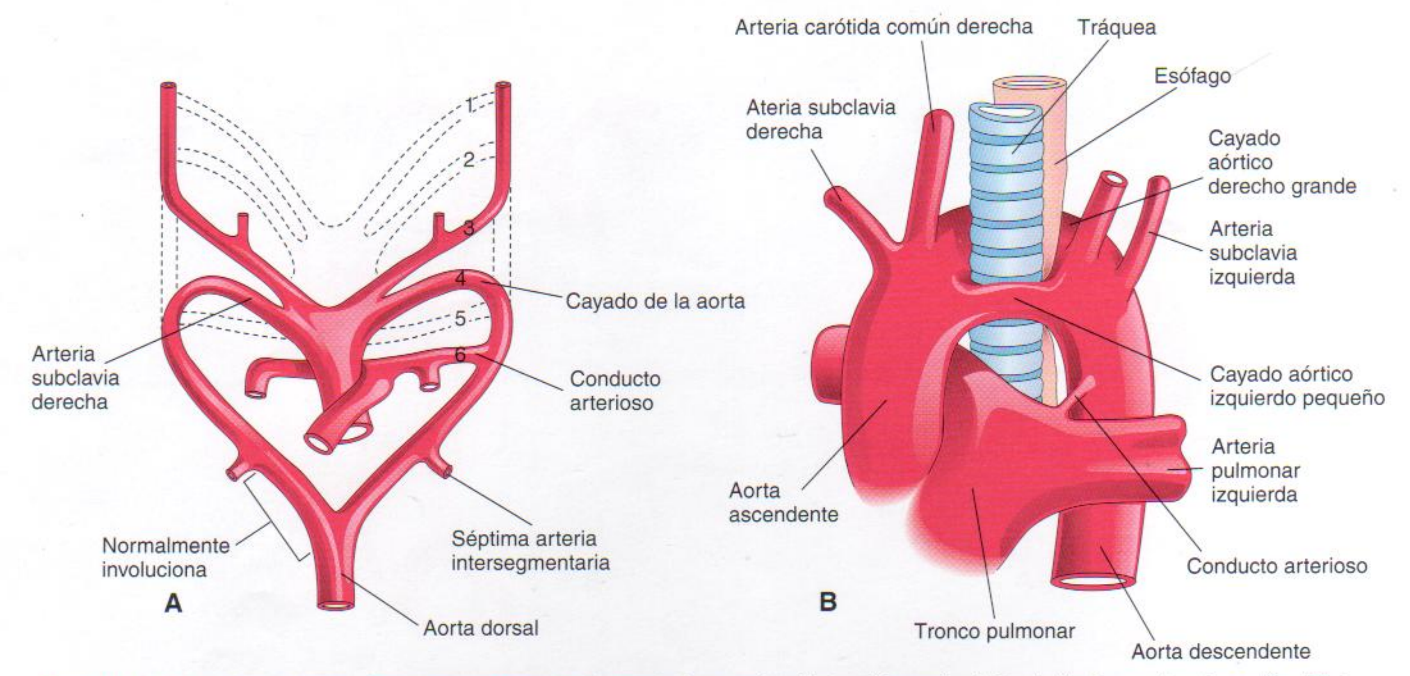


Figura 14 - 42. *A,* Dibujo de arcos aórticos embrionarios que ilustran las bases embriológicas del cayado aórtico doble. Se mantiene la porción distal de la aorta distal derecha y forma un cayado aórtico derecho. *B,* De la aorta ascendente surgen un cayado aórtico derecho grande y un cayado aórtico izquierdo pequeño, que forman un anillo vascular alrededor de la tráquea y el esófago. Obsérvese la compresión del esófago y la tráquea. Las arterias carótida común derecha y subclavia surgen por separado del cayado derecho grande de la aorta.

Circulación fetal y neonatal

El sistema cardiovascular fetal (Figura 14-46) está diseñado para responder a las necesidades fetales y permitir modificaciones que establezcan el patrón circulatorio neonatal (Figura 14-47) tras el nacimiento. La respiración adecuada en el recién nacido depende de los cambios circulatorios normales que tienen lugar al nacer, que producen oxigenación de la sangre en los pulmones cuando se interrumpe el flujo sanguíneo fetal a través de la placenta. Antes del nacimiento, los pulmones no permiten el intercambio gaseoso y los vasos pulmonares están contraídos. Las tres estructuras vasculares más importantes en la circulación de transición son las siguientes:

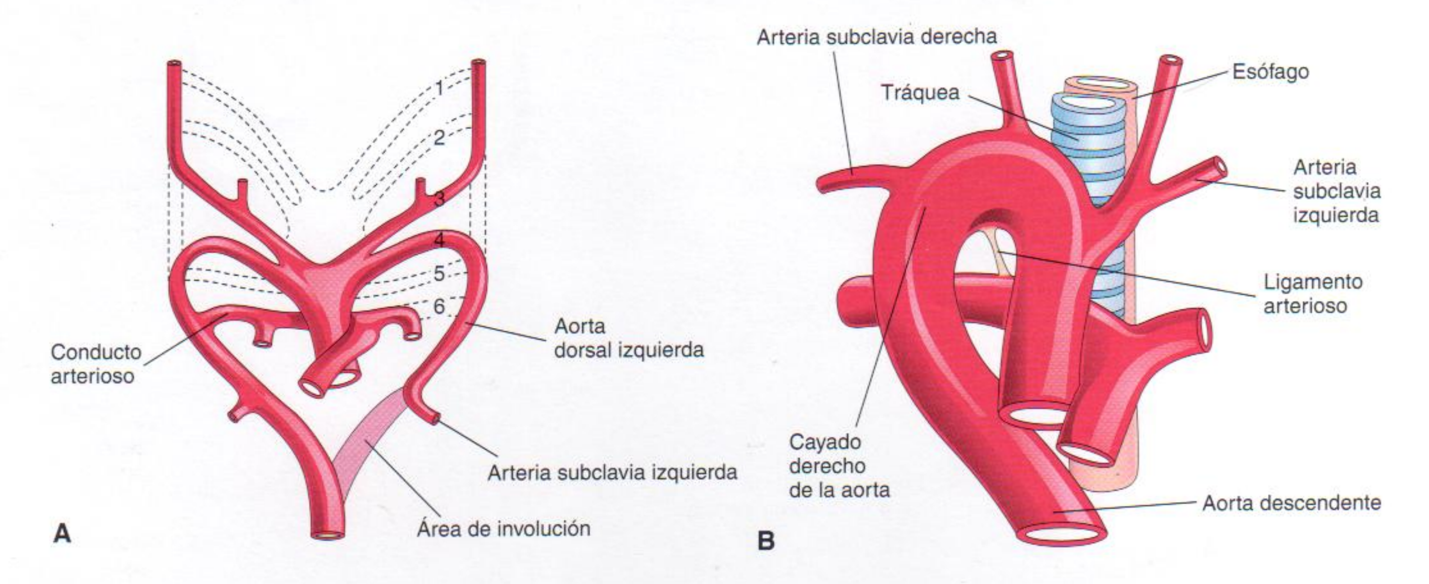
- conducto venoso
- agujero oval
- conducto arterioso

Circulación fetal

La sangre oxigenada rica en nutrientes regresa de la placenta por la **vena umbilical** (véase Figura 14-46). Al acercarse al hígado, aproximadamente la mitad de la sangre con alta presión pasa directamente al **conducto venoso,** un vaso fetal que conecta la vena umbilical con la VCI (Figuras 14-48 y 14-49); en consecuencia, esta sangre evita el hígado. La otra mitad de la sangre de la vena umbilical fluye hacia los *sinusoides hepáticos* y penetra en la VCI a través de las **venas hepáticas.** El flujo sanguíneo por el conducto venoso está regulado por un *mecanismo de esfínter* cercano a la vena umbilical. Cuando el esfínter se relaja, pasa más sangre a través del conducto venoso. Cuando se contrae, se dirige más sangre hacia la vena porta y los sinusoides hepáticos (véase Figura 14-49). Aunque se ha descrito un *esfínter anatómico* en el conducto venoso, su presencia no se acepta de forma universal. No obstante, por lo general se reconoce la existencia de un *esfínter fisiológico* que evita la sobrecarga del corazón cuando el flujo venoso de la vena umbilical es elevado, como sucede durante las contracciones uterinas.

Después de un corto trayecto en la VCI, la sangre entra en la aurícula derecha. Como la VCI contiene sangre poco oxigenada de las extremidades inferiores, abdomen y pelvis, la sangre que penetra en la citada aurícula no está tan bien oxigenada como la de la vena umbilical, pero todavía dispone de un contenido elevado en oxígeno (véase Figura 14-46). Casi toda la sangre de la VCI se dirige por el borde inferior del septum secundum, la **cresta divisoria,** a través del **agujero oval** hacia la aurícula izquierda (Figura 14-50), donde se mezcla con la cantidad relativamente pequeña de sangre poco oxigenada que regresa de los pulmones a través de las venas pulmonares. Los pulmones fetales extraen oxígeno de la sangre en lugar de proporcionarlo. Desde la aurícula izquierda, la sangre pasa al ventrículo derecho y sale por la aorta ascendente.

Las arterias que irrigan el corazón, cabeza, cuello y extremidades superiores reciben sangre bien oxigenada. El hígado recibe, asimismo, sangre bien oxigenada de la vena umbilical (véanse Figuras 14-48 y 14-49). La pequeña cantidad de sangre bien oxigenada de la VCI que permanece en la aurícula derecha se mezcla con la sangre poco oxigenada de la VCS y seno coronario y pasa hacia el ventrículo derecho. Esta sangre, con un contenido medio de oxígeno, sale a través del tronco pulmonar. Alrededor del 10% de la sangre se dirige a los pulmones, pero la mayoría de ella pasa por el **conducto arterioso (CA)** hacia la aorta descendente hasta el cuerpo fetal y regresa a la placenta a través de las arterias umbilicales (véase Figura 14-46). El CA protege a los pulmones frente a una sobrecarga circulatoria y permite que el





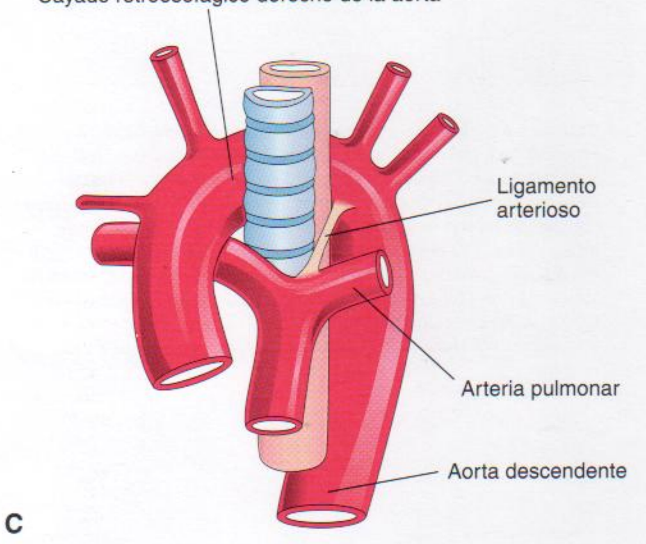


Figura 14 - 43. *A,* Esquema de los arcos aórticos que muestra la involución normal de la porción distal de la aorta dorsal izquierda. También persisten la aorta dorsal derecha en su totalidad y la porción distal de la arteria del sexto arco aórtico derecho. *B,* Cayado aórtico derecho sin componente retroesofágico. *C,* Cayado aórtico derecho con componente retroesofágico. El cayado aórtico derecho anómalo y el ligamento arterioso (remanente posnatal del CA) forman un anillo vascular que comprime el esófago y la tráquea.

ventrículo derecho se fortalezca como preparación para el funcionamiento a toda su capacidad al nacer. Debido a la elevada resistencia vascular pulmonar en la vida fetal, el flujo de sangre pulmonar es bajo. Tan sólo un reducido volumen de sangre de la aorta ascendente (alrededor del 10% del gasto cardíaco) entra en la descendente. Aproximadamente un 65% de la sangre de la aorta descendente pasa a las arterias umbilicales y regresa a la placenta para su reoxigenación. El 35% restante de la sangre irriga las vísceras y parte inferior del organismo.

Circulación neonatal de transición

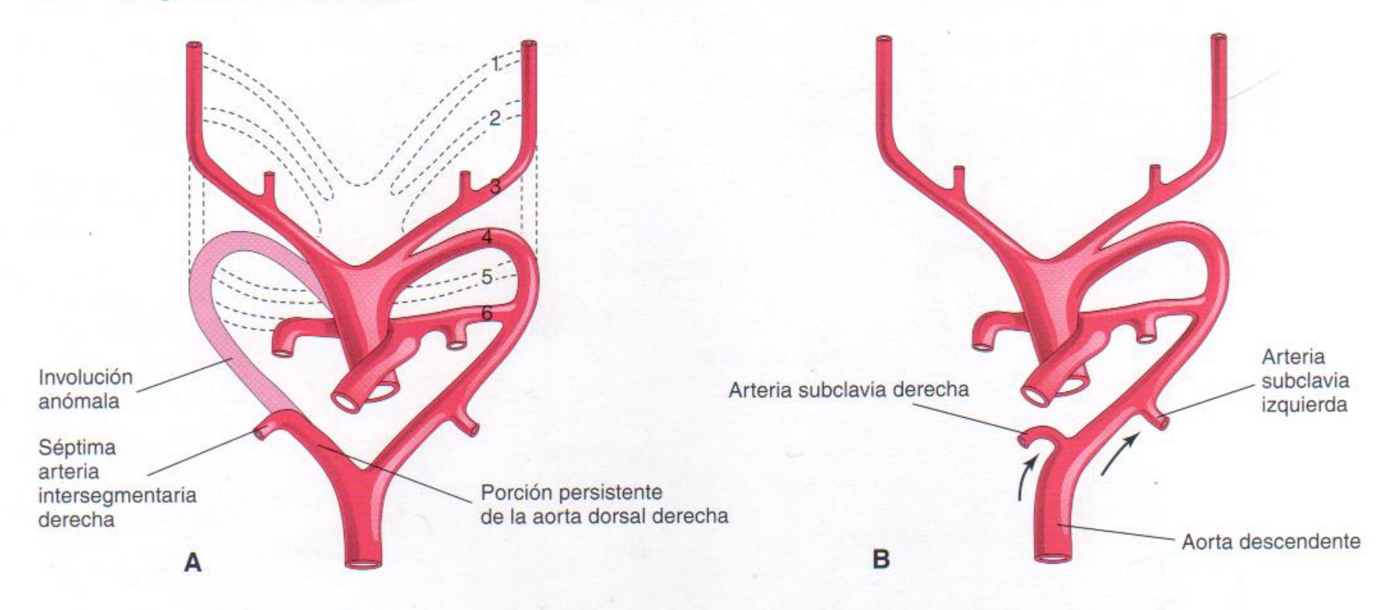
Al nacer se producen adaptaciones circulatorias importantes cuando se interrumpe la circulación de la sangre fetal a través de la placenta y los pulmones del recién nacido se expanden y comienzan a funcionar (véase Figura 14-47). Las tres derivaciones que permitían que gran parte de la sangre evitara el hígado y los pulmones se cierran y dejan de actuar.

En cuanto nace el niño, el agujero oval, el conducto arterioso, el conducto venoso y los vasos umbilicales dejan de ser necesarios. El esfínter del conducto venoso se contrae, de modo que toda la sangre que entra en el hígado pasa a través de los sinusoides hepáticos. La oclusión de la circulación placentaria origina un descenso inmediato de la presión sanguínea de la VCI y la aurícula derecha.

Al nacer, la aireación pulmonar se relaciona con:

- una reducción espectacular de la resistencia vascular pulmonar
- un aumento notable del flujo sanguíneo pulmonar
- un adelgazamiento gradual de las paredes de las arterias pulmonares; este adelgazamiento es consecuencia fundamentalmente del estiramiento a medida que aumenta el tamaño de los pulmones con las primeras respiraciones.

El agujero oval se cierra al nacer. La presión de la aurícula izquierda es más elevada que la de la aurícula de-



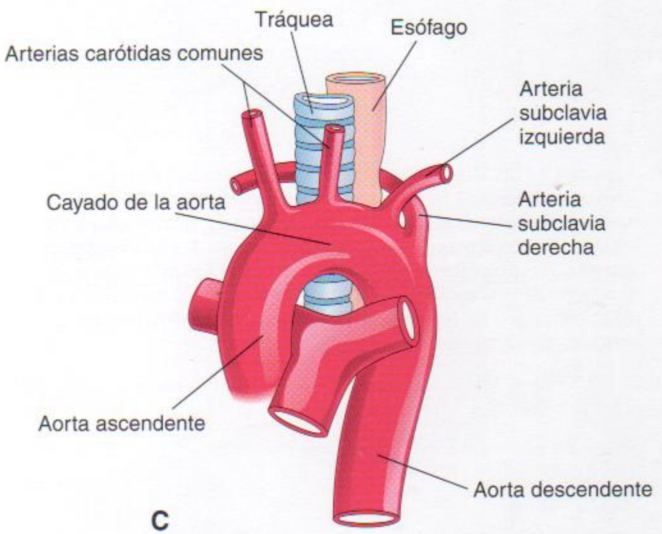


Figura 14 - 44. Esquemas que ilustran la probable base embriológica del origen anómalo de la arteria subclavia derecha. *A,* El cuarto arco aórtico y la porción craneal de la aorta dorsal derecha han involucionado. Como consecuencia de ello, la arteria subclavia derecha se forma a partir de la séptima arteria intersegmentaria derecha y del segmento distal de la aorta dorsal derecha. *B,* A medida que se forma el cayado de la aorta, la arteria subclavia derecha es arrastrada *(flechas)* con la arteria subclavia izquierda en dirección craneal. *C,* La arteria subclavia derecha anómala surge de la aorta y pasa por detrás de la tráquea y el esófago.

recha debido a la mayor presión del flujo sanguíneo pulmonar. El aumento de presión en la aurícula izquierda cierra el agujero oval al presionar su válvula contra el septum secundum (véase Figura 14-47). El gasto del ventrículo derecho fluye ahora hacia el tronco pulmonar. El flujo sanguíneo del CA se invierte y pasa desde la aorta a dicho tronco, ya que la resistencia vascular pulmonar es menor que la resistencia vascular sistémica.

La pared ventricular derecha es más gruesa que la izquierda en los fetos y recién nacidos porque el funcionamiento del ventrículo derecho ha sido más intenso. A finales del primer mes, la pared ventricular izquierda es más gruesa que la derecha como consecuencia de su mayor trabajo. La pared ventricular derecha se adelgaza por la atrofia asociada a su menor carga de trabajo.

El conducto arterioso se contrae al nacer, pero con frecuencia existe una pequeña derivación de sangre a través del CA desde la aorta hacia el tronco pulmonar durante 24 a 48 horas en un recién nacido a término normal. Después de 24 horas, el 20% de los conductos está cerrado funcionalmente, el 82% lo ha hecho a las 48 horas y el 100% transcurridas 96 horas. En lactantes prematuros y aquellos con hipoxia persistente, el CA puede permanecer abierto durante un período mucho más prolongado. El oxígeno constituye el factor más importante de control del cierre del CA en recién nacidos a término. Al parecer, la **bradicinina,** una sustancia liberada por los pulmones durante su insuflación inicial, media en el cierre del CA. Esta molécula posee potentes efectos contráctiles sobre la musculatura lisa. La acción de esta sustancia parece depender de un elevado contenido en oxígeno en la sangre aórtica como consecuencia de la aireación de los pulmones al nacer. Cuando la PO_2 de la sangre que pasa a través del CA alcanza unos 50 mm Hg, la pared del conducto se contrae. No se conocen con claridad los *mecanismos* por los cuales el oxígeno causa la constricción del conducto. Los efectos del oxígeno en el músculo liso del CA pueden ser directos o bien mediados por sus efectos en la secreción de prostaglandina E_2 (PGE_2). Probablemente, el factor de crecimiento transformante β (TGF-β) está implicado en el cierre anatómico del CA tras el nacimiento. El CA de un niño prematuro responde en menor medida al oxígeno.

Durante la vida fetal, la permeabilidad/persistencia del CA antes del nacimiento está controlada por el bajo conte-

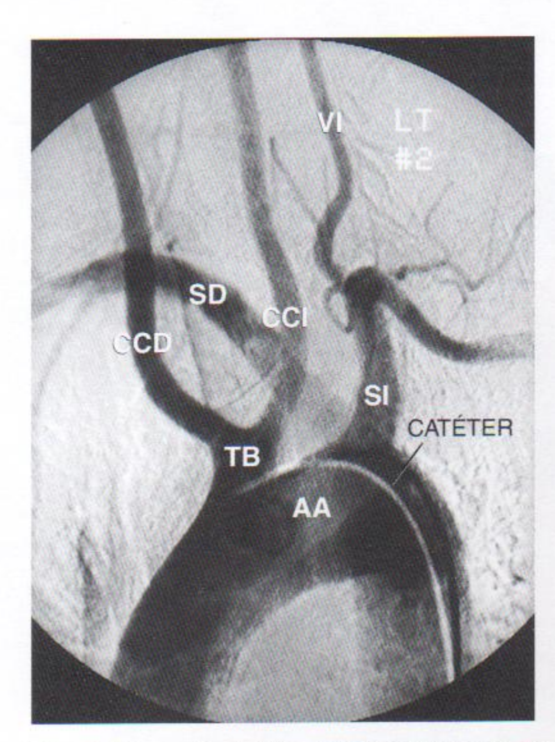


Figura 14 - 45. Origen anómalo de la arteria subclavia derecha. Esta imagen oblicua anterior izquierda de una arteriografia del cayado aórtico muestra las dos arterias carótidas comunes que surgen de un tallo común del cayado de la aorta. El origen de la arteria subclavia derecha (SD) es distal al origen independiente de la arteria subclavia izquierda (SI), pero está superpuesto en esta imagen. A continuación, la arteria subclavia derecha sigue en sentido craneal y hacia la derecha, por detrás del esófago y la tráquea. AA, cayado de la aorta; TB, tronco braquiocefálico; CCD, arteria carótida común derecha, y CCI, arteria carótida común izquierda; VI, arteria vertebral izquierda. (Cortesía del Gerald S. Smyser, MD, Altru Health System, Grand Forks, North Dakota, EE.UU.)

nido en oxígeno de la sangre que pasa a través del mismo, así como por las **prostaglandinas** endógenas que actúan sobre el músculo liso de la pared de ese conducto, haciendo que se relaje. La *hipoxia* y otras influencias mal definidas comportan la producción local de PGE_2 y de prostaciclina (PGI_2), que mantienen abierto al CA. Los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, como la **indometacina,** pueden causar la contracción de un CA abierto en prematuros.

Las arterias umbilicales se contraen al nacer, evitando la pérdida de sangre del niño. El cordón umbilical no se liga durante más de un minuto; por consiguiente, el flujo sanguíneo a través de la vena umbilical continúa y transfunde sangre fetal de la placenta al recién nacido.

El cambio de circulación fetal a adulta no ocurre de forma repentina. Algunas modificaciones se producen con la primera respiración, mientras que otras tienen lugar a lo largo de horas y días. Durante la etapa de transición puede existir un flujo de derecha a izquierda a través del agujero oval. En un principio, el cierre de los vasos fetales y del agujero oval es una modificación funcional. Posteriormente, el cierre anatómico es debido a la proliferación de tejido endotelial y fibroso.

Derivados adultos de las estructuras vasculares fetales

Debido a los cambios del sistema cardiovascular que suceden al nacer, ciertos vasos y estructuras ya no son necesarios. Durante varios meses, estos vasos fetales forman ligamentos no funcionales y estructuras fetales como el agujero oval se mantienen como vestigios anatómicos (p. ej., fosa oval del sistema de circulación prenatal, véase Figura 14-52).

Vena umbilical y ligamento redondo

La parte intraabdominal de la *vena umbilical* finalmente se convierte en el *ligamento redondo del hígado* (L. *ligamentum teres*) (véase Figura 14-47), que pasa desde el ombligo hasta el hilio hepático, donde se fija a la rama izquierda de la vena porta (Figura 14-51). La vena umbilical se mantiene abierta durante un período temporal considerable y se puede utilizar para *transfusiones de intercambio de sangre* durante la etapa inicial de la lactancia. Estas transfusiones se realizan para prevenir el daño cerebral y muerte de lactantes aquejados de anemia por eritroblastosis. La mayor parte de su sangre se sustituye por sangre de donante. La luz de la vena umbilical no suele desaparecer por completo; por tanto, el ligamento redondo se puede canular incluso en adultos, si es necesario, para inyectar medios de contraste o agentes quimioterapéuticos. La posible permeabilidad de esta vena también puede tener importancia funcional en la cirrosis hepática.

Conducto y ligamento venosos

El *conducto venoso* (CV) da lugar al *ligamento venoso;* sin embargo, su proceso de cierre es más prolongado que el del CA. El ligamento venoso pasa por el hígado desde la rama izquierda de la vena porta hasta la VCI, a la que se encuentra unido (véase Figura 14-51).

Arterias umbilicales y ligamentos abdominales

La mayoría de las porciones intraabdominales de las arterias umbilicales se convierten en los **ligamentos umbilicales mediales** (véase Figura 14-47); las porciones proximales de estos vasos permanecen como las **arterias vesicales superiores** que irrigan la vejiga urinaria.

Agujero y fosa ovales

Normalmente, el agujero oval se cierra funcionalmente al nacer. El cierre anatómico se produce hacia el tercer mes y es consecuencia de la proliferación tisular y la adhesión del septum primum (válvula del agujero oval) al borde izquierdo del septum secundum. El primer tabique constituye el suelo de la fosa oval (Figura 14-52). El borde inferior del segundo tabique forma un pliegue redondeado, el borde de la fosa oval *(limbus fossa ovalis),* que marca el límite previo del agujero oval. Con frecuencia se observa una impresión en forma de semiluna en el lado izquierdo del tabique interauricular, que marca la localización previa del agujero oval.

Conducto y ligamento arteriosos

El cierre funcional del conducto arterioso (CA) finaliza habitualmente durante los primeros días tras el nacimiento (Figura 14-53*A*). Pasa desde la arteria pulmonar izquierda hasta el cayado de la aorta. El cierre anatómico del CA y la formación del ligamento arterioso suelen ocurrir hacia la semana 12 (véase Figura 14-53*C*).

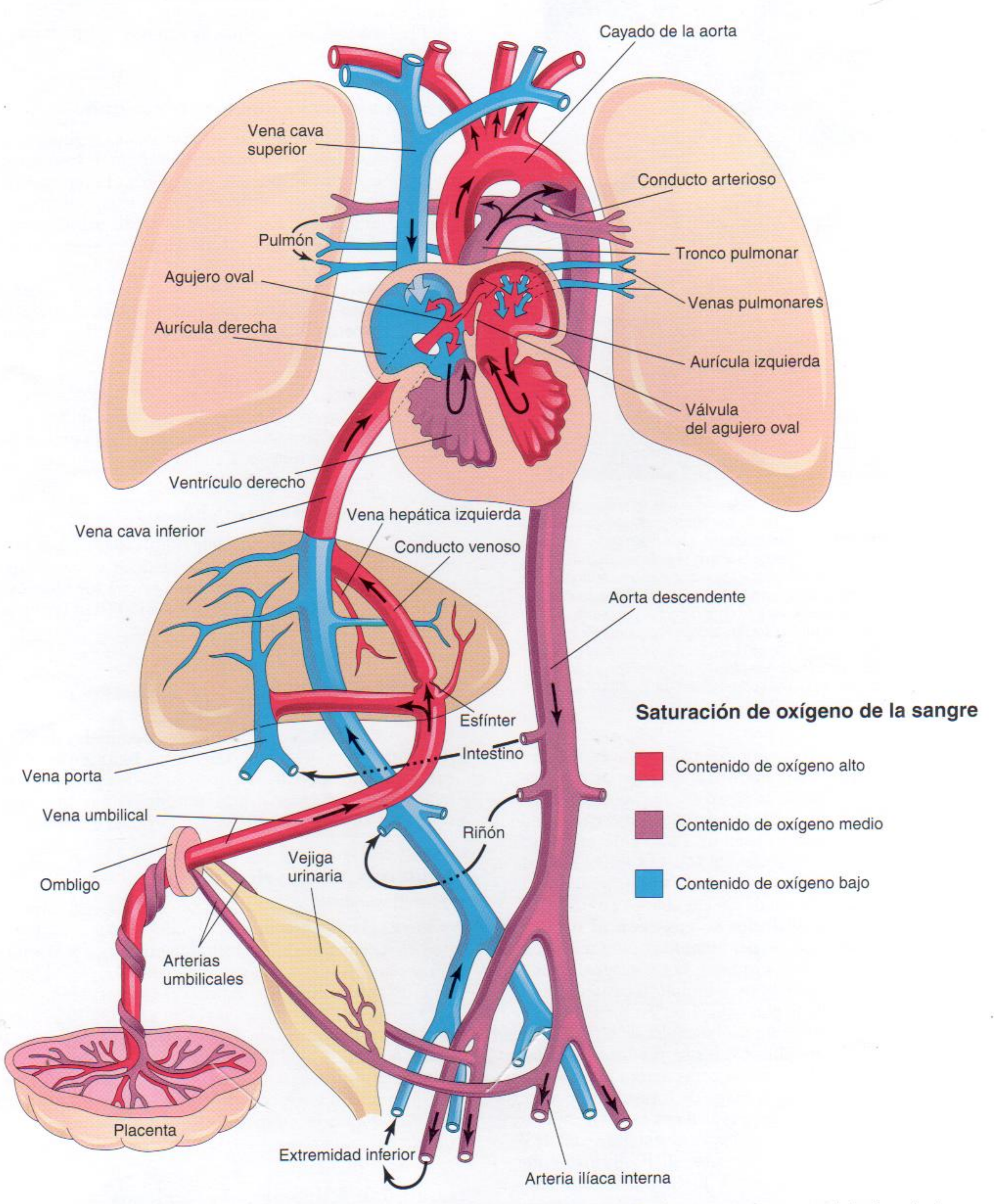


Figura 14 - 46. Circulación fetal. Los colores indican saturación de oxígeno de la sangre y las flechas muestran su trayecto de la placenta al corazón. Los órganos no están a escala. Obsérvese que tres derivaciones permiten que la mayor parte de la sangre evite el hígado y los pulmones: 1) conducto venoso, 2) agujero oval y 3) conducto arterioso. La sangre mal oxigenada regresa a la placenta para recibir oxígeno y nutrientes a través de las arterias umbilicales.

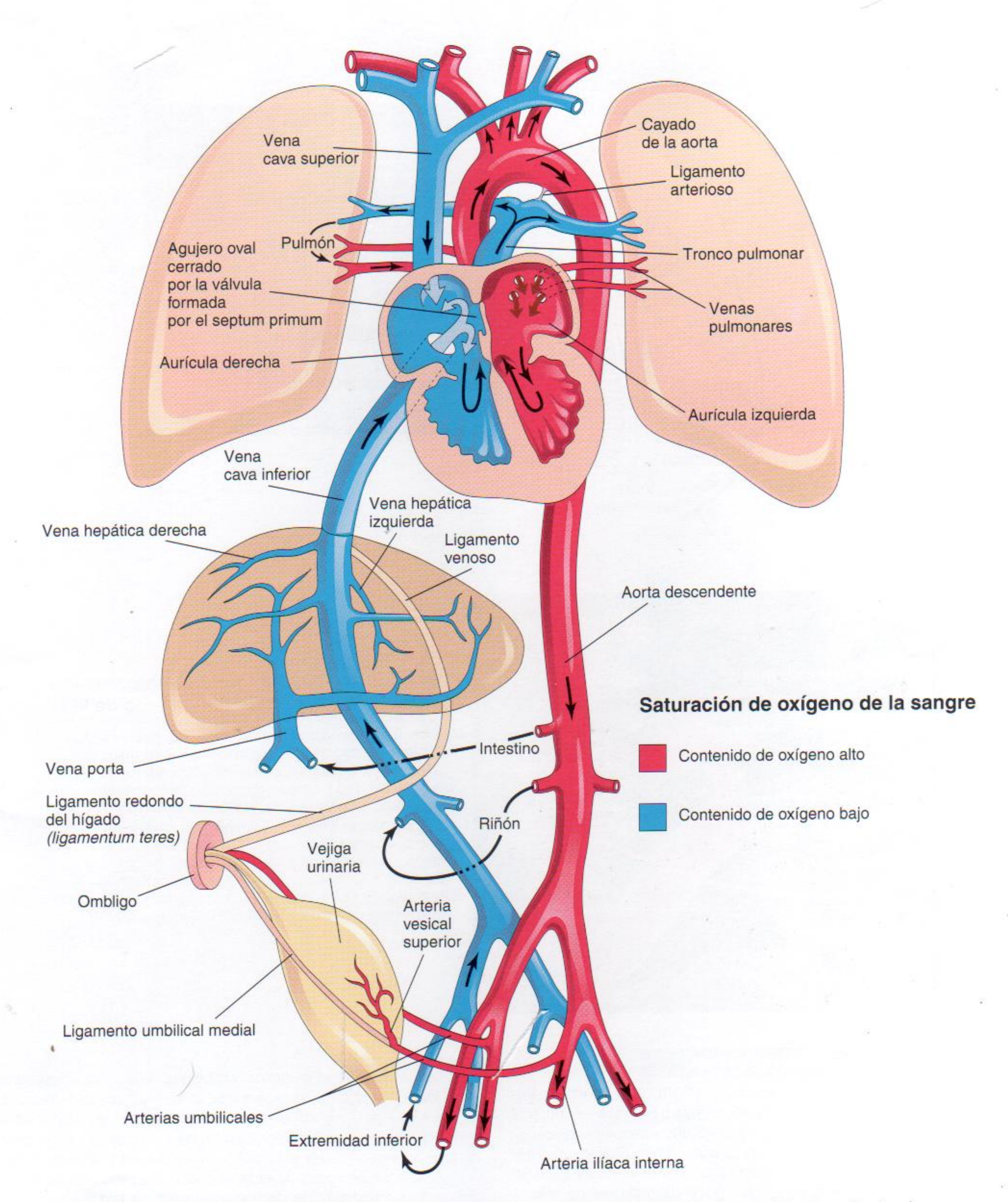
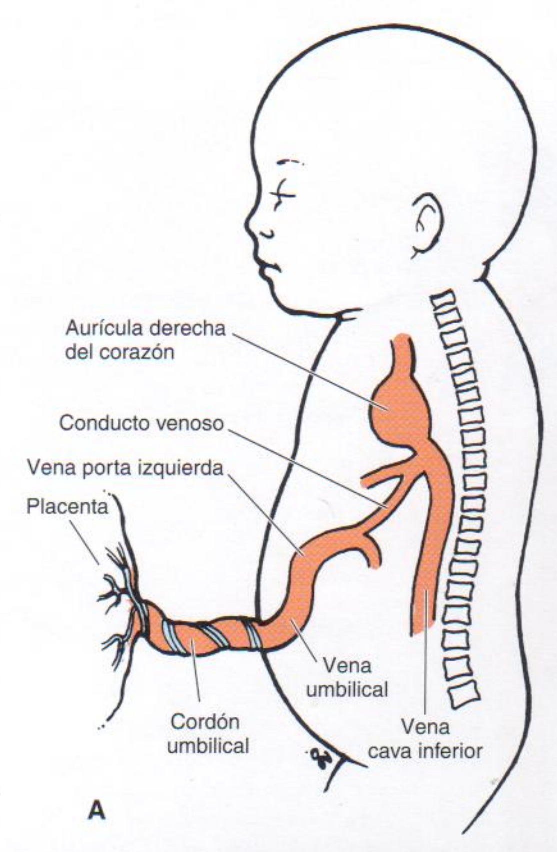
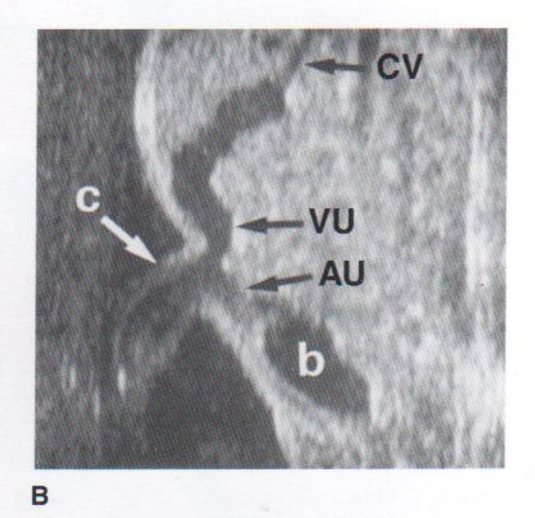


Figura 14 - 47. Circulación neonatal. Se muestran los derivados adultos de los vasos y estructuras fetales que dejan de ser funcionales al nacer. Las flechas indican el trayecto de la sangre en el recién nacido. Los órganos no están a escala. Después del nacimiento, las tres derivaciones que derivaban la sangre durante la vida fetal dejan de funcionar y las circulaciones pulmonar y sistemática se separan.





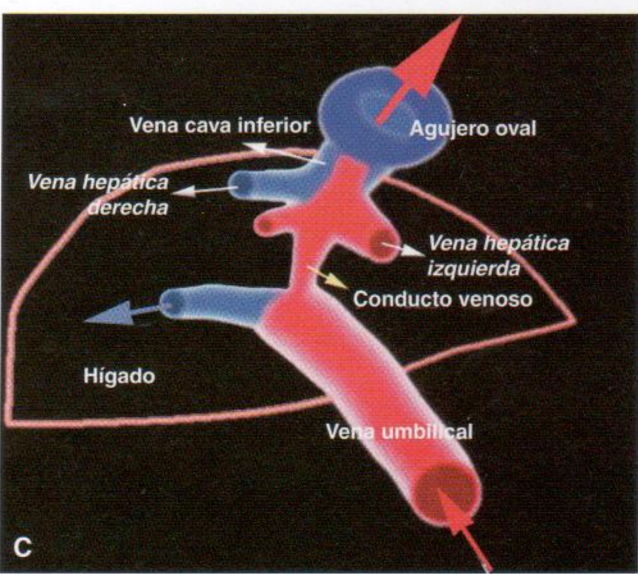


Figura 14 - 48. *A,* Esquema del trayecto de la vena umbilical desde el cordón umbilical hasta el hígado. *B,* Ecografía que muestra el cordón umbilical y el trayecto de sus vasos en el embrión. c, cordón umbilical; v, vejiga; VU, vena umbilical; AU, arteria umbilical; CV, conducto venoso. (Tomado de Goldstein RB: Ultrasound evaluation of the fetal abdomen. *En* Callen PW (ed.): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology,* 3.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1996.)
C, Esquema que representa las relaciones entre el conducto venoso, la vena umbilical, las venas hepáticas y la vena cava inferior. La sangre oxigenada se representa en rojo.
(De Tekay *A,* Campbell S: Doppler ultrasonography in obstetrics. *En* Callen PW (ed.): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology,* 4.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2000.)

Conducto arterioso persistente

El conducto arterioso persistente (CAP), una anomalía frecuente, es entre dos y tres veces más frecuente en mujeres que en varones (véase Figura 14-53*B*), aunque se desconoce el motivo de esta preponderancia. En la bibliografía médica se ha descrito una forma dominante de CAP. El cierre funcional del CA suele ocurrir poco después del nacimiento; sin embargo, si se mantiene, la sangre aórtica se deriva hacia el tronco pulmonar. Se ha sugerido que la persistencia del CA podría ser consecuencia de la falta de inducción por TGF-β después del nacimiento. El CAP es la anomalía congénita más común asociada a infección materna por rubéola durante el inicio del embarazo. Los *niños prematuros y nacidos a término a una altitud elevada pueden presentar CAP;* la persistencia de este conducto es el resultado de la hipoxia y la inmadurez. Casi todos los lactantes cuyo peso al nacer es inferior a 1.750 g presentan un CAP durante las primeras 24 horas de vida posnatal. La persistencia de un CAP en un lactante nacido a término constituye una entidad patológica. El tratamiento habitual consiste en el cierre quirúrgico del CAP mediante ligadura y sección del CA.

El fundamento embriológico de esta anomalía es la falta de involución del CA tras el nacimiento y de formación del ligamento arterioso. La falta de contracción de la pared

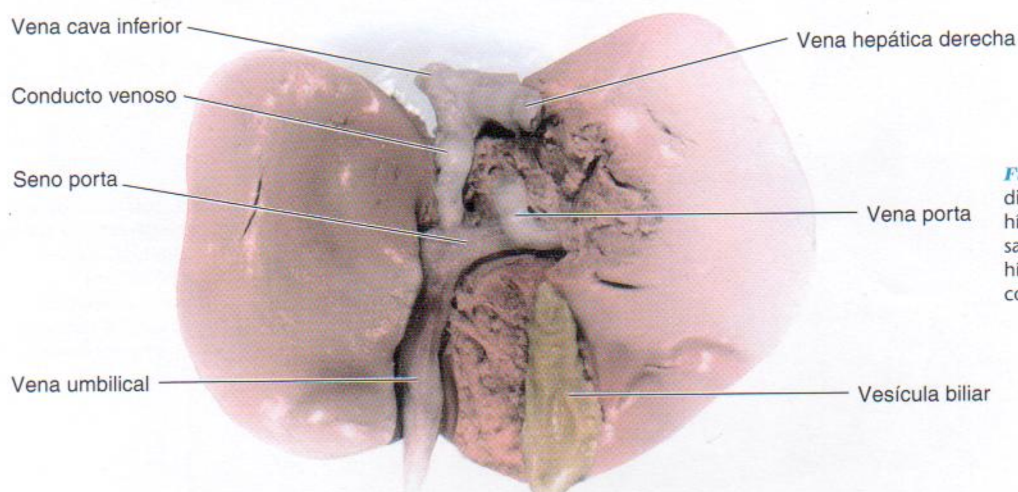


Figura 14 - 49. Fotografía de una disección de la superficie visceral del hígado fetal. Alrededor de 50% de la sangre venosa umbilical evita el hígado y pasa a la VCI a través del conducto venoso.

muscular del CA después de nacer representa la causa principal de su persistencia. Existen ciertos indicios que sugieren que el bajo contenido en oxígeno de la sangre de recién nacidos con *síndrome de dificultad respiratoria* puede afectar de forma negativa al cierre del CA; por ejemplo, el CAP aparece con frecuencia en lactantes prematuros pequeños con dificultad respiratoria asociada a una deficiencia de surfactante. El CAP aislado es más común en niños nacidos en lugares con una altitud elevada. Puede ocurrir como una anomalía independiente o en asociación con anomalías cardíacas. Las grandes diferencias entre las presiones sanguíneas aórtica y pulmonar pueden dar lugar a un flujo intenso de sangre a través del CA, impidiendo de este modo su contracción normal. Tales diferencias de presión pueden ser debidas a coartación de la aorta (véase Figura 14-41*C*), transposición de las grandes arterias (véase Figura 14-32) o estenosis y atresia pulmonar (véase Figura 14-34).

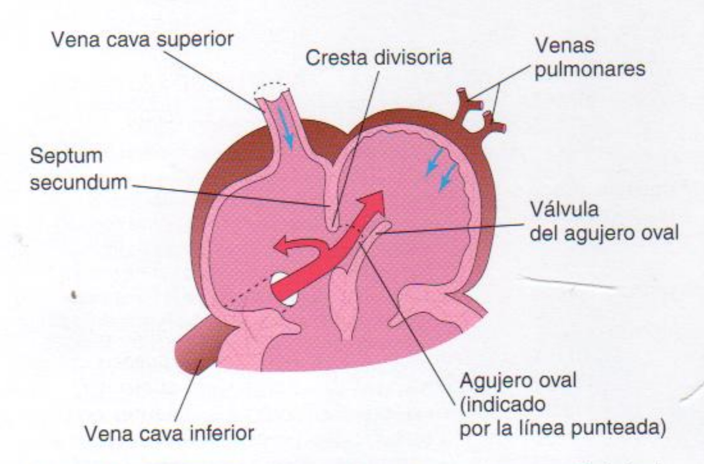


Figura 14 - 50. Esquema del flujo sanguíneo a través de la aurícula fetal que ilustra cómo la cresta divisora (borde inferior del septum secundum) separa la sangre de la vena cava inferior en dos corrientes. La mayor pasa a través del agujero oval hacia la aurícula izquierda, donde se mezcla con un volumen pequeño de sangre desoxigenada proveniente de las venas pulmonares. La corriente de sangre más pequeña, que proviene de la vena cava inferior, permanece en la aurícula derecha y se combina con sangre poco oxigenada que proviene de la VCS y el seno coronario.

Desarrollo del sistema linfático

El desarrollo del sistema linfático comienza a finales de la sexta semana, unas dos semanas después de que sean reconocibles los primordios del aparato cardiovascular. Los vasos linfáticos se forman del mismo modo que los sanguíneos (véase Capítulo 4) y establecen conexiones con el sistema venoso. Los capilares linfáticos iniciales se unen entre sí y dan lugar a una red linfática (Figura 14-54*A*).

Desarrollo de los sacos y conductos linfáticos

A finales del período embrionario hay **seis sacos linfáticos primarios** (véase Figura 14-54*A*):

- dos *sacos linfáticos yugulares* cerca de la unión de las venas subclavias y las venas cardinales anteriores (futuras venas yugulares internas)
- dos *sacos linfáticos ilíacos* en la proximidad de la unión de las venas ilíacas y las venas cardinales posteriores
- un *saco linfático retroperitoneal* en la raíz del mesenterio de la pared abdominal posterior
- una *cisterna del quilo* (L. *cisterna chyli*) localizada en posición dorsal respecto al saco linfático retroperitoneal

Los vasos linfáticos se unen enseguida a los sacos linfáticos y pasan a lo largo de las venas principales a la cabeza, el cuello y las extremidades superiores desde los sacos linfáticos yugulares; al tronco y extremidades inferiores desde los sacos linfáticos ilíacos, y al intestino primitivo desde el saco linfático retroperitoneal y la cisterna del quilo. Dos conductos de gran tamaño (conductos torácicos derecho e izquierdo) conectan los sacos linfático yugulares y la cisterna. En poco tiempo se forma una gran anastomosis entre dichos conductos (véase Figura 14-54*B*).

Conducto torácico

El conducto torácico se desarrolla a partir de:

- la porción caudal del conducto torácico derecho
- la anastomosis entre los conductos torácicos y la porción craneal del conducto torácico izquierdo

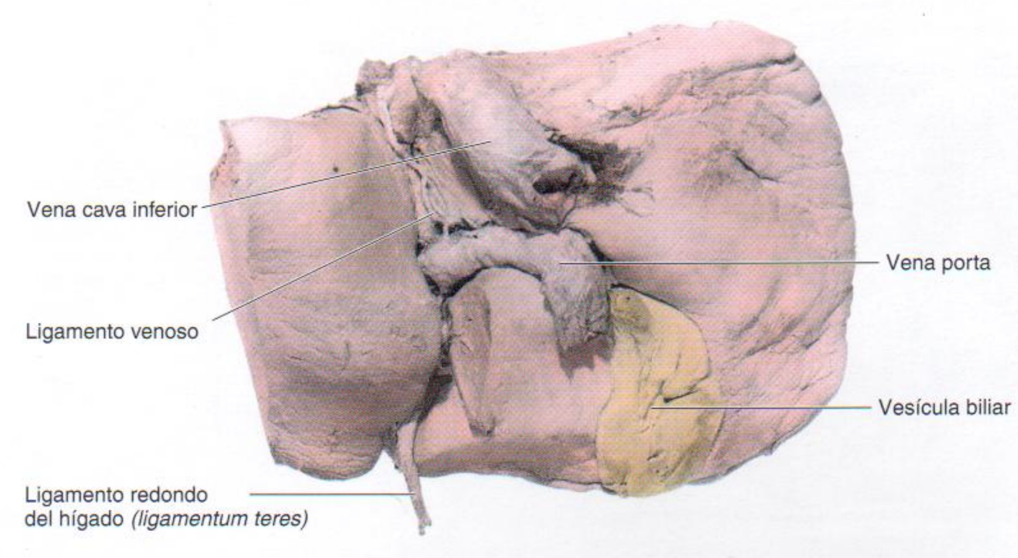


Figura 14 - 51. Fotografía de una disección de la superficie visceral de un hígado adulto. Obsérvese que la vena umbilical está representada por el ligamento redondo del hígado y el conducto venoso por el ligamento venoso.

Como inicialmente existen conductos torácicos derecho e izquierdo, se observan numerosas variaciones en el origen, trayecto y terminación del conducto torácico en adultos.

El **conducto linfático derecho** deriva de la parte craneal del conducto torácico derecho (véase Figura 14-54*C*). El **conducto torácico** y el conducto linfático derecho están conectados al sistema venoso en el ángulo situado entre las venas yugular interna y subclavia. La parte superior de la **cisterna del quilo** embrionaria se mantiene.

Desarrollo de los ganglios linfáticos

Con excepción de la parte superior de la cisterna del quilo, los sacos linfáticos se transforman en grupos de ganglios linfáticos durante el período fetal inicial. Se produce una invasión de células mesenquimales en cada saco linfático, que rompen su cavidad en una red de canales linfáticos, los primordios de los *senos linfáticos*. Otras células mesenquimales dan lugar a la cápsula y la estructura de tejido conjuntivo del ganglio linfático.

Desarrollo de los linfocitos

Los linfáticos derivan inicialmente de células madre del mesénquima del saco vitelino y posteriormente del hígado y el bazo. Por último, los linfocitos penetran en la médula ósea, donde se dividen y forman *linfoblastos*. Los linfocitos que aparecen en los ganglios linfáticos antes del nacimien-

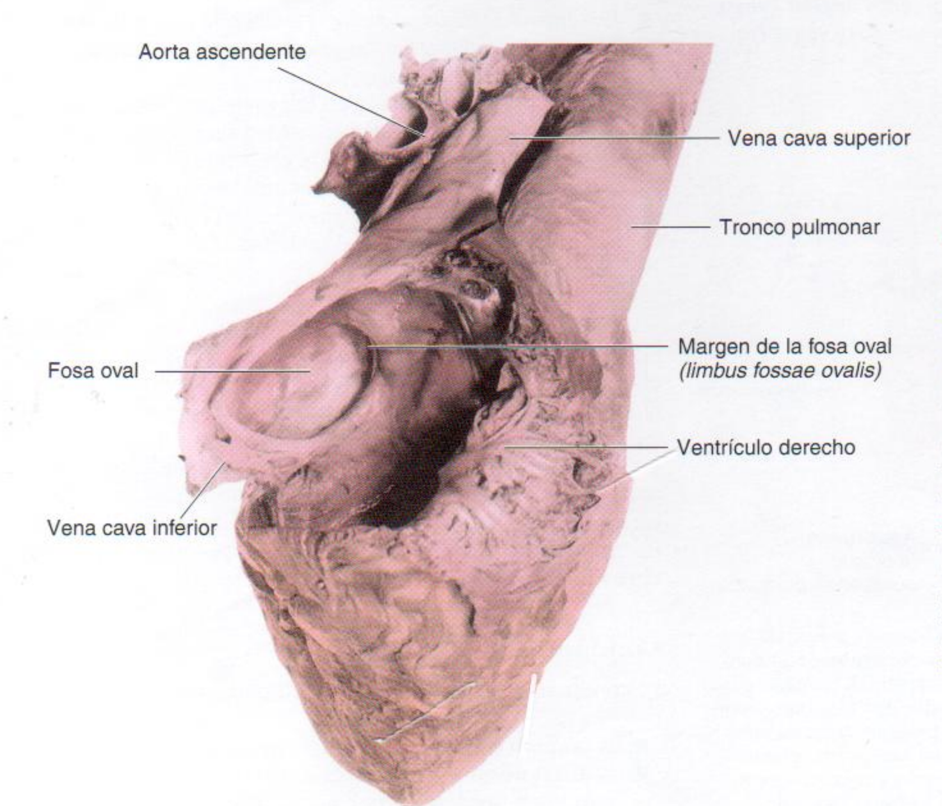


Figura 14 - 52. Fotografía de una disección de la cara auricular derecha del tabique interauricular de un corazón adulto. Obsérvense la fosa oval y el margen de la fosa oval. El suelo de esta fosa oval está constituido por el septum primum, en tanto que su margen está formado por el borde libre del septum secundum. La aireación de los pulmones al nacer se acompaña de una disminución espectacular de la resistencia vascular pulmonar y un notable aumento del flujo pulmonar. Debido al aumento del flujo sanguíneo pulmonar, la presión de la aurícula izquierda supera la del lado derecho. Esta mayor presión auricular izquierda cierra el agujero oval al presionar su válvula contra el septum secundum, formando la fosa oval, una referencia anatómica del tabique interauricular.

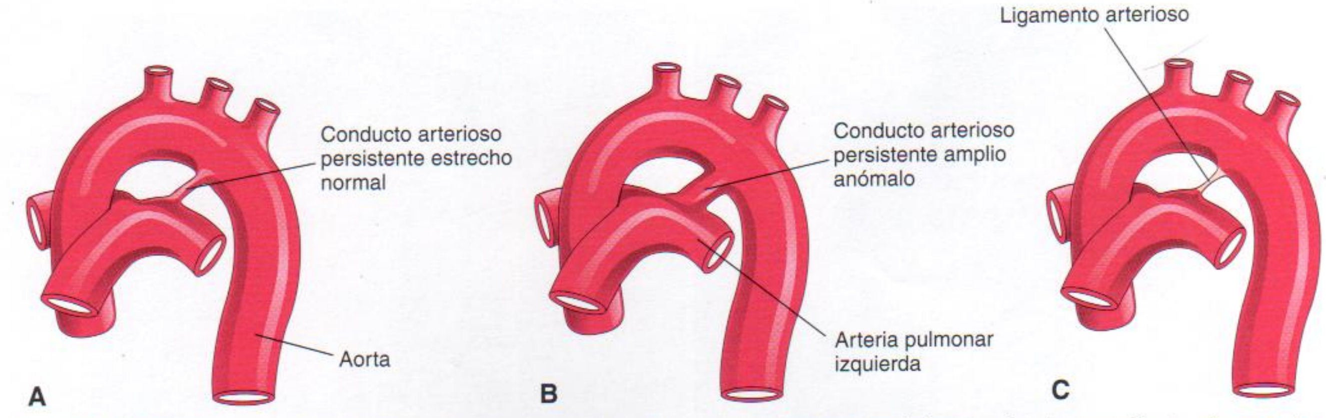
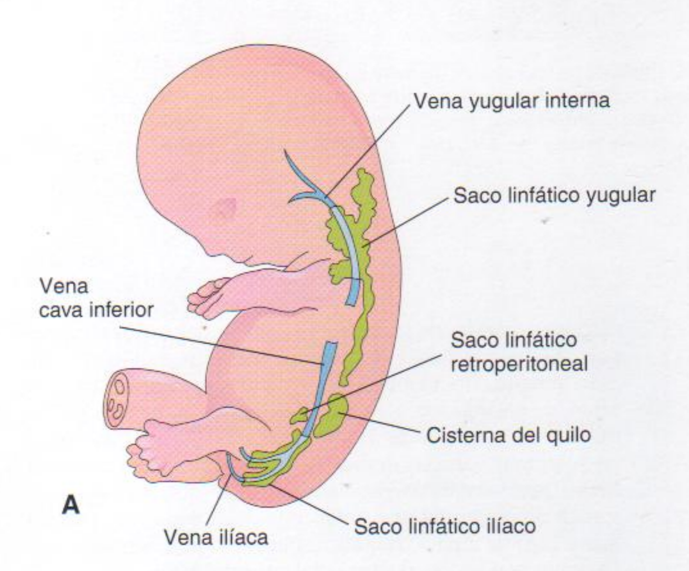


Figura 14 - 53. Cierre del conducto arterioso (CA). *A,* CA de un recién nacido. *B,* Un CA que persiste de forma anómala en un niño de seis meses de edad. *C,* Ligamento arterioso de un niño de seis meses.



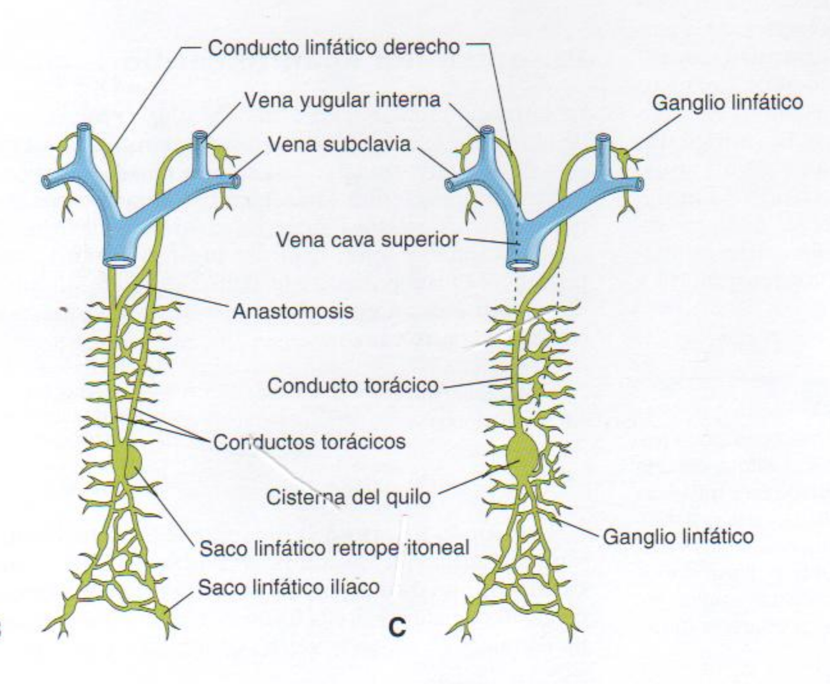


Figura 14 - 54. Esquemas del desarrollo del sistema linfático. *A,* Lado izquierdo de un embrión de ocho semanas que muestra los sacos linfáticos primarios. *B,* Vista ventral del sistema linfático a las nueve semanas que representa los pares de conductos torácicos. *C,* Período fetal tardío, se muestra la formación del conducto torácico y el conducto linfático derecho.

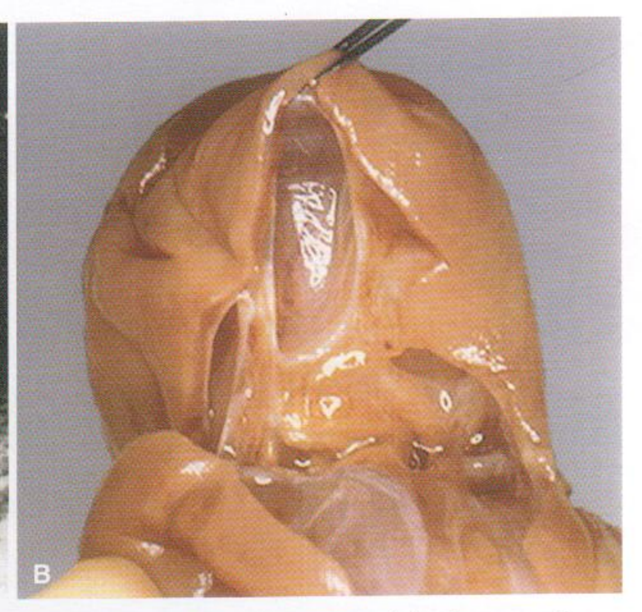


Figura 14-55. Higroma quístico. *A,* Ecografía axial transversal del cuello de un feto con un higroma quístico de gran tamaño. *B,* Fotografía de una disección de cuello. Se demostró la existencia de higroma quístico en este corte transversal de la parte posterior del cuello a las 18,5 semanas de gestación. La lesión se caracterizaba por múltiples áreas quísticas separadas dentro de la masa, como se observa en la muestra patológica *(B).* Post, posterior. (Cortesía de Wesley Lee, MD, Division of Fetal Imaging, William Beaumont Hospital, Royal Oak, Michigan, EE.UU.)

to proceden del *timo,* un derivado del tercer par de bolsas faríngeas (véase Capítulo 10). Los linfocitos pequeños abandonan el timo y circulan hacia otros órganos linfoides. Con posterioridad, algunas células mesenquimales de los ganglios linfáticos se diferencian en linfocitos. En los ganglios linfáticos no aparecen nódulos linfáticos hasta inmediatamente antes o después del nacimiento.

Desarrollo del bazo y las amígdalas

El bazo se desarrolla a partir de una agregación de células mesenquimales en el mesenterio dorsal del estómago (véase Capítulo 12). Las **amígdalas palatinas** se forman a partir del segundo par de bolsas faríngeas. Las **amígdalas tubáricas** proceden de agregaciones de nódulos linfáticos alrededor de las desembocaduras faríngeas de las trompas faringotimpánicas (auditivas, de Eustaquio). Las **amígdalas faríngeas** (adenoides) se desarrollan a partir de un grupo de nódulos linfáticos de la pared de la nasofaringe. La **amígdala lingual** se forma a partir de una agregación de nódulos linfáticos en la raíz de la lengua. También aparecen nódulos linfáticos en la mucosa de los aparatos respiratorio y digestivo.

Anomalías del sistema linfático

Las anomalías congénitas del sistema linfático son poco frecuentes. Puede producirse una tumefacción difusa de una parte del cuerpo, el **linfedema congénito.** Este trastorno puede ser consecuencia de la dilatación de los canales linfáticos primitivos o bien de la hipoplasia congénita de los vasos linfáticos. Muy rara vez, la dilatación quística difusa de los conductos linfáticos primitivos afecta a porciones amplias del organismo. En el **higroma quístico** suelen aparecer tumefacciones grandes de la parte inferolateral de cuello formadas por cavidades rellenas de líquido, únicas o múltiples y de gran tamaño (Figura 14-55). Los higromas pueden estar presentes al nacimiento, pero con frecuencia aumentan de tamaño y se hacen evidentes durante la lactancia. Casi todos los higromas parecen derivar de la transformación anómala de los sacos linfáticos yugulares. Se cree que los higromas surgen de partes del saco linfático yugular que se separan de éste o bien de espacios linfáticos que no logran establecer conexiones con los conductos linfáticos principales.

Resumen del aparato cardiovascular

La formación del aparato cardiovascular se inicia a finales de la tercera semana y el corazón comienza a latir a principios de la cuarta semana. Las células mesenquimales derivadas del mesodermo esplácnico proliferan y forman grupos celulares aislados que pronto desarrollan los tubos cardíacos que se unen para dar lugar al sistema vascular primitivo. El mesodermo esplácnico que rodea al tubo cardíaco forma el *miocardio primitivo.* El primordio cardíaco consta de cuatro cámaras:

- bulbo cardíaco
- ventrículo
- aurícula
- seno venoso

El **tronco arterioso** (primordio de la aorta ascendente y tronco pulmonar) se continúa caudalmente con el **bulbo cardíaco,** que formará parte de los ventrículos. Conforme crece, el corazón se dobla hacia la derecha y en poco tiempo adquiere el aspecto externo general del corazón adulto.

Este órgano se divide en cuatro cámaras entre las semanas cuarta y séptima. Tres sistemas de pares de venas drenan hacia el corazón:

- el *sistema vitelino*, el cual se convierte en el *sistema porta*
- las *venas cardinales*, que forman el *sistema cava*
- el *sistema umbilical*, que involuciona después del nacimiento

A medida que se forman los arcos faríngeos durante la cuarta y quinta semanas, penetran en ellos una arterias, los **arcos aórticos,** que surgen del saco aórtico. A lo largo de las semanas sexta a octava, los arcos aórticos se transforman en las arterias adultas carótida, subclavia y pulmonar.

El período crítico de desarrollo cardíaco abarca desde el día 20 hasta el 50 después de la fecundación. Durante este tiempo tienen lugar numerosos acontecimientos críticos y la desviación del patrón normal en cualquier momento puede producir una o más anomalías cardíacas congénitas. Puesto que la división del corazón primitivo es consecuencia de complejos procesos celulares y moleculares, las anomalías de los tabiques cardíacos son relativamente frecuentes, especialmente las CIV. Algunas anomalías congénitas proceden de la transformación anómala de los arcos aórticos en el patrón arterial de adultos (p. ej., cayado aórtico derecho).

Como los pulmones no son funcionales durante la vida prenatal, el **aparato cardiovascular fetal** está diseñado estructuralmente de modo que la sangre se oxigena en la placenta y evita en gran parte los pulmones. Las modificaciones que se establecen en el patrón circulatorio fetal con el nacimiento no son bruscas, sino que se prolongan durante toda la lactancia. Cuando no se producen esos cambios del aparato circulatorio al nacer aparecen las anomalías congénitas más comunes del corazón y grandes vasos:

- agujero oval persistente
- conducto arterioso persistente

El **sistema linfático** comienza a desarrollarse a finales de la sexta semana en asociación estrecha con el sistema venoso. Se forman seis **sacos linfáticos** primarios, que posteriormente se conectan entre sí por medio de vasos linfáticos. Los **ganglios linfáticos** se desarrollan a lo largo de la red de vasos linfáticos; los nódulos linfáticos no aparecen hasta inmediatamente antes o después del nacimiento. En ocasiones, una porción de un saco linfático yugular se separa y puede dar lugar a un **higroma quístico,** una masa de espacios linfáticos dilatados.

Problemas con orientación clínica

Caso 14-1

Un pediatra detectó una anomalía cardíaca en un niño y le explicó a la madre que se trataba de una anomalía congénita frecuente.

- ¿Cuál es el tipo más común de anomalía cardíaca congénita?
- ¿Qué porcentaje de cardiopatías congénitas es consecuencia de esta anomalía?
- Comente el flujo sanguíneo en lactantes con esta anomalía.
- ¿Qué problema podría presentar el lactante si el tamaño de la anomalía cardíaca fuera muy grande?

Caso 14-2

Una niña nació con normalidad después de un embarazo complicado por una infección por rubéola durante el primer trimestre de gestación. Presentaba cataratas y cardiopatía congénitas. A las tres semanas de vida, una radiografía torácica de esta lactante mostró un crecimiento cardíaco generalizado con cierto aumento de vascularización pulmonar.

- ¿Qué anomalía cardiovascular congénita suele estar relacionada con la rubéola materna al principio del embarazo?
- ¿Qué fue lo que probablemente originó el crecimiento cardíaco?

Caso 14-3

Se refirió un recién nacido a un pediatra por la coloración azulada de su piel (cianosis). Se solicitó un estudio ecográfico con el fin de confirmar el diagnóstico provisional de tetralogía de Fallot.

- En la tetralogía de Fallot existen cuatro anomalías cardíacas. ¿De qué anomalías se trata?
- ¿Cuál es uno de los signos más obvios de la tetralogía de Fallot?
- ¿Qué técnica radiográfica se podría utilizar para confirmar un posible diagnóstico de este tipo de cardiopatía congénita?
- ¿Cuál cree usted que sería el principal objetivo terapéutico en estos casos?

Caso 14-4

Un niño nació a término después de un embarazo normal. El primer día se observó cianosis generalizada grave. Una radiografía torácica mostró un corazón ligeramente hipertrófico, con base estrecha, así como un aumento de vascularización pulmonar. Se estableció un diagnóstico clínico de transposición de las grandes arterias (TGA).

- ¿Qué técnica radiográfica se utilizaría probablemente con el fin de comprobar el diagnóstico?
- ¿Qué mostraría esta técnica en este caso?
- ¿Cómo fue capaz de sobrevivir el niño tras nacer con esta anomalía congénita grave de las grandes arterias?

Caso 14-5

Durante una autopsia de un varón de 72 años de edad que murió como consecuencia de insuficiencia cardíaca crónica se observó que su corazón era muy grande y que la arteria pulmonar y sus ramas principales se habían dilatado. Al abrir el corazón, se observó una comunicación interauricular de gran tamaño.

- ¿Ante qué tipo de CIA estaríamos probablemente?
- ¿Dónde se podría localizar la anomalía?
- Explique por qué se dilataron la arteria pulmonar y sus ramas principales.

El análisis de estos problemas aparece al final del libro.

Bibliografía y lecturas recomendadas

Alfred J: Genes at the heart of DiGeorge. *Nature Rev Genet* 2:240, 2001.

Amato JJ, Douglas WI, Desai U, et al: Ectopia cordis. *Chest Surg Clin NA 10*:297, 2000.

Anderson RH, Webb S, Brown NA: Clinical anatomy of the atrial septum with reference to its developmental components. *Clin Anat 12*:362, 1999.

Belmont JW: Recent progress in the molecular genetics of congenital heart defects. *Clin Genet 54*:11, 1998.

Bernstein E: The cardiovascular system. *In* Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996.

Brickner ME, Hillis LD, Lange RA: Congenital heart disease in adults. *N Engl J Med 342*:256, 334, 2000.

Cohen MS: Fetal diagnosis and management of congenital heart disease. *Clin Perinatol 28*:22, 2001.

Conte G, Pellegrini A: On the development of the coronary arteries in human embryos, stages 14–19. *Anat Embryol 169*:209, 1984.

Goldmuntz E: The epidemiology and genetics of congenital heart disease. *Clin Perinatol 28*:1, 2001.

Hanahan D: Signaling vascular morphogenesis and maintenance. *Science 277*:48, 1997.

Harvey RP, Rosenthal N: *Heart Development*. Orlando, Academic Press, 1999.

Harvey RP: Seeking a regulatory roadmap for heart morphogenesis. *Cell Develop Biol 10*:99, 1999.

Hess DB, Hess LW (eds): *Fetal Echocardiography*. Stamford, Appleton & Lange, 1999.

Kiserud T: The ductus venosus. *Semin Perinatol 25*:11, 2001.

Le Douarin NM, Kalcheim C: *The Neural Crest*, 2nd ed. Cambridge, Cambridge University Press, 1999.

Lin AE, Pierpont ME (eds): Heart development and the genetic aspects of cardiovascular malformations. *Am J Med Genet (Semin Med Genet) 97*:235, 2000.

Mack G, Silberbach M: Aortic and pulmonary stenosis. *Pediatr Res 21*:79, 2000.

Maeda J, Yamagishi H, Matsuoka R, et al: Frequent association of 22q11.2 deletion with tetralogy of Fallot. *Am J Med Genet 92*:269, 2000.

Moore KL, Dalley AF: *Clinically Oriented Anatomy*, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999.

Olson EN: The path to the heart and the road not taken. *Science 291*:2327, 2001.

O'Rahilly R: The timing and sequence of events in human cardiogenesis. *Acta Anat 79*:70, 1971.

Pierpont MEM, Markwald RR, Lin AE: Genetic aspects of atrioventricular septal defects. *Am J Med Genet (Semin Med Genet) 97*:289, 2000.

Roman BL, Weinstein BM: Building the vertebrate vasculature: research is going swimmingly. *BioEssays 22*:882, 2000.

Rothenberg EV: Stepwise specification of lymphocyte developmental lineages. *Curr Opin Genet Dev 10*:370, 2000.

Runyan RB, Romano LA: Slug is an essential target of TFGβ2 signaling in the developing chicken heart. *Dev Biol 223*:91, 2000.

Sansoucie DA, Cavaliere TA: Transition from fetal to extrauterine circulation. *Neonatal Network 16*:5, 1997.

Shima DT, Mailhos C: Vascular developmental biology: getting nervous. *Curr Opin Genet Dev 10*:536, 2000.

Silverman NH, Schmidt KG: Ultrasound evaluation of the fetal heart. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Srivastava D, Olson EN: A genetic blueprint for cardiac development. *Nature 407*:221, 2000.

Tomanek RJ, Zheng W, Peters KG, et al: Multiple growth factors regulate coronary embryonic vasculogenesis. *Dev Dyn 221*:264, 2001.

Vaughan CJ, Basson CT: Molecular determinants of atrial and ventricular septal defects and patent ductus arteriosus. *Am J Med Genet (Semin Med Genet) 97*:304, 2000.

Westmoreland D: Critical congenital cardiac defects in the newborn. *J Perinat Neonat Nurs 12*:67, 1999.

Yan M, Sinning AR: Retinoic acid administration is associated with changes in the extracellular matrix and cardiac mesenchyme within the endocardial cushion. *Anat Rec 263*:53, 2001.

Yutzey KE, Kirby ML: Wherefore heart thou? Embryonic origins of cardiogenic mesoderm. *Develop Dynamics 223*:307, 2002.



El sistema esquelético

El sistema esquelético se desarrolla a partir de células mesenquimales y de la cresta neural. A medida que se forman la notocorda y el tubo neural, el *mesodermo intraembrionario* lateral a estas estructuras sufre un engrosamiento y forma dos columnas longitudinales de **mesodermo paraxial** (Figura 15-1*A* y *B*). Hacia finales de la tercera semana, estas columnas se segmentan en bloques de mesodermo, los **somitas** (véase Figura 15-1*C*). A nivel externo, los somitas aparecen como elevaciones a modo de cuenta a lo largo de la superficie dorsolateral del embrión (véase Capítulo 5). Cada somita se diferencia en dos porciones (véase Figura 15-1*D* y *E*):

- La parte ventromedial es el **esclerotomo,** cuyas células originan las vértebras y costillas.
- La parte dorsolateral es el **dermomiotomo;** las células de la *región del miotomo* forman **mioblastos** (células musculares primitivas) y las de la *región del dermatomo* constituyen la dermis.

Las **células mesodérmicas** dan lugar al **mesénquima** o tejido conjuntivo embrionario. Una porción considerable del mesénquima de la región de la cabeza también deriva de la cresta neural. Las **células de la cresta neural** migran hacia los arcos faríngeos y forman los huesos y tejido conjuntivo de las estructuras craneofaciales.

Los *genes homeocaja (Hox)* regulan la migración y ulterior diferenciación de las células de la cresta neural, un proceso crucial para el complejo patrón de desarrollo de la cabeza y la cara.

Desarrollo del hueso y el cartílago

Los huesos aparecen primero como condensaciones de células mesenquimales que constituyen modelos óseos. La condensación delimita el inicio de la actividad génica selectiva que precede a la diferenciación celular (Figuras 15-2 y 15-3). Se remite al lector interesado a la obra de Hall y Miyake respecto a detalles de las *características moleculares* de las condensaciones. Los miembros de la familia del factor de crecimiento transformante β (TGF-β) están implicados en varias etapas de la formación del hueso. La mayoría de los huesos planos se desarrollan en el mesénquima en el interior de vainas membranosas pre-existentes; este tipo de osteogenia se denomina **formación ósea intramembranosa.** Los modelos mesenquimales de la mayor parte de los huesos de las extremidades se transforman en modelos óseos de cartílago, que posteriormente sufren osificación **de tipo endocondral.** Las proteínas morfogenéticas de hueso (BMP5 y BMP7), el factor de crecimiento Gdf5, miembros de la superfamilia de TGF-β y otras moléculas de transmisión de señales participan como reguladores endógenos del desarrollo esquelético.

Histogenia del cartílago

El cartílago se desarrolla a partir del mesénquima y aparece por primera vez en el embrión a lo largo de la quinta semana. En las áreas en las que se ha de formar cartílago, el mesénquima se condensa y da lugar a **centros de condrificación.** Las células mesenquimatosas proliferan y se redondean. Las células formadoras de cartílago o **condroblastos** secretan fibrillas de colágeno y la sustancia fundamental de la matriz. Después se depositan fibras de colágeno o elásticas en la sustancia intercelular o matriz. Se pueden distinguir *tres tipos de cartílago* en función del tipo de matriz formada:

- *cartílago hialino,* el tipo de distribución más amplia (p. ej., en articulaciones)
- *fibrocartílago* (como en los discos intervertebrales)
- *cartílago elástico* (p. ej., en el pabellón auditivo)

Histogenia del hueso

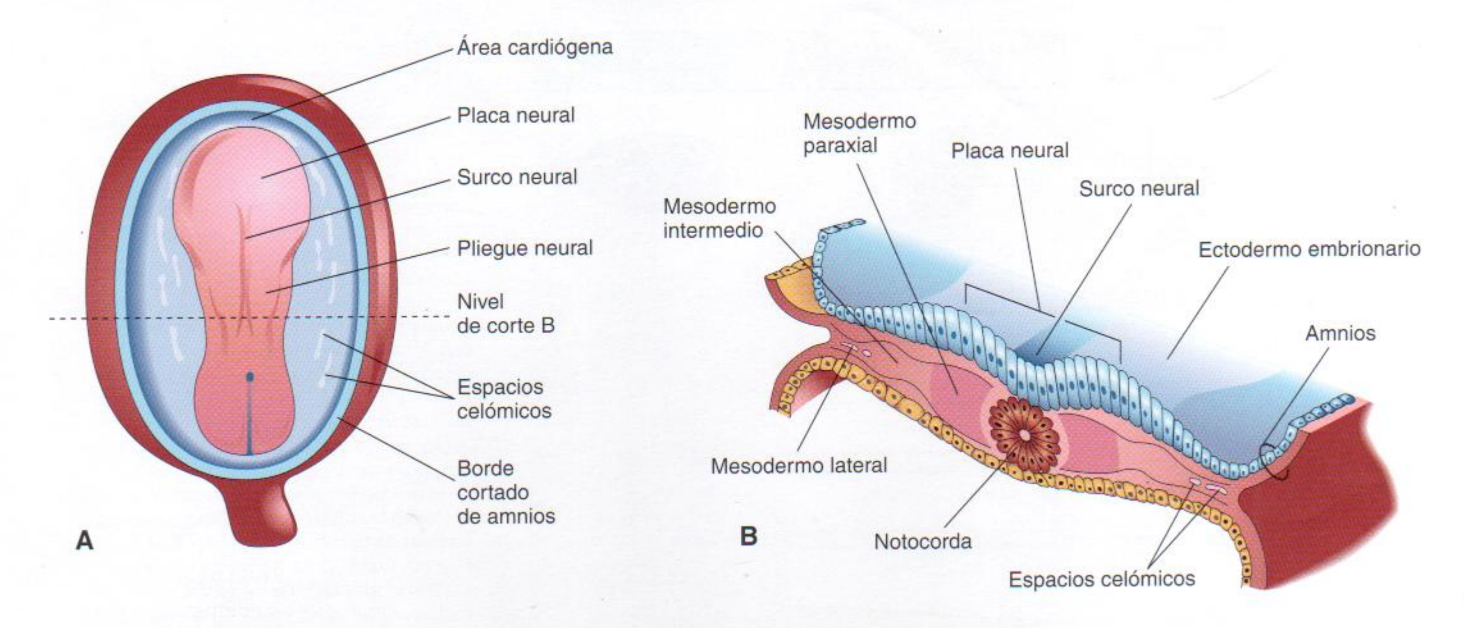
El hueso se desarrolla sobre dos tipos de tejido conjuntivo: el mesénquima y el cartílago. Al igual que este último, el hueso consta de células y de una sustancia intercelular orgánica, la **matriz ósea,** que se compone de fibrillas de colágeno incluidas en un componente amorfo.

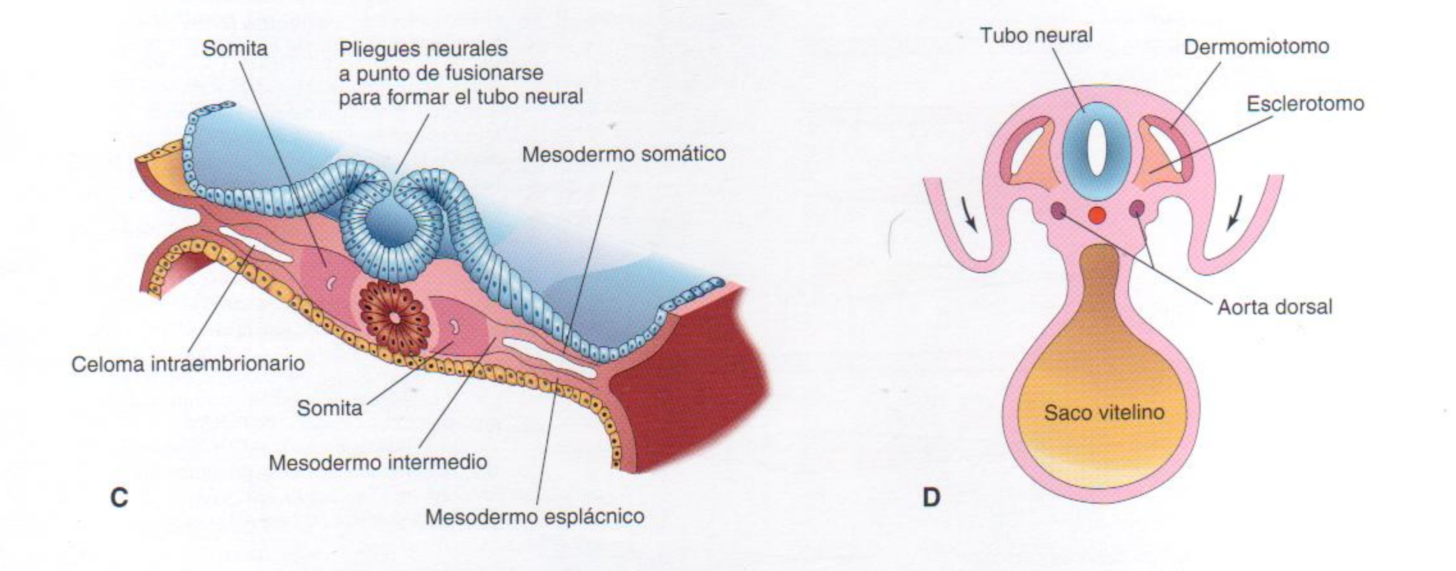
Osificación intramembranosa

Este tipo de formación ósea se produce en el mesénquima que ha originado una vaina membranosa (Figura 15-4), de donde procede el término *osificación membranosa.* El mesénquima se condensa y aumenta su vascularización; algunas células se diferencian en **osteoblastos** (células formadoras de hueso) y comienzan a depositar matriz o sustancias intercelulares, el **tejido osteoide** o pre-hueso. Los osteoblastos están casi totalmente separados entre sí y se mantienen en contacto por medio de unas pequeñas prolongaciones. A continuación, se deposita fosfato cálcico en el tejido osteoide conforme éste se organiza en hueso. Los osteoblastos del hueso quedan atrapados en la matriz y se convierten en **osteocitos.** En un principio, el hueso nuevo carece de un patrón de organización, pero pronto se organizan las espículas de hueso en láminas o capas. Alrededor de los vasos sanguíneos aparecen láminas concéntricas que constituyen **sistemas haversianos.** Algunos osteoblastos permanecen en la periferia del hueso en desarrollo y continúan depositando capas para dar lugar a placas de hueso compacto en la superficie. El hueso que queda entre las placas de superficie sigue siendo espiculado o esponjoso. Este ambiente esponjoso se acentúa, en cierta medida, por la acción de unas células de distinto origen, los **osteoclastos,** que reabsorben hueso. En los espacios intersticiales del hueso esponjoso el mesénquima se diferencia en la **médula ósea.** Durante la vida fetal y posnatal tiene lugar una remodelación continua de hueso debido a la actividad simultánea de osteoclastos y osteoblastos. Los estudios sobre los sucesos celulares y moleculares que acontecen a lo largo de la formación ósea embrionaria sugieren que la osteogenia y la condrogenia se programan en las fases iniciales del desarrollo y representan procesos independientes influidos por factores vasculares.

Osificación intracartilaginosa

Este tipo de formación ósea ocurre sobre modelos cartilaginosos pre-existentes (Figura 15-5*A* a *E*). Por ejemplo, en un hueso largo, el **centro primario de osificación** aparece en la **diáfisis** (la parte de un hueso largo situada entre los extremos), que forma el **cuerpo** del hueso, donde las células del cartílago aumentan de tamaño (hipertrofia), la matriz se calcifica y las células mueren. Al mismo tiempo se deposita una delgada capa de hueso bajo el **pericondrio** que rodea a la diáfisis; de este modo, el pericondrio se transforma en el **periostio.** La invasión de





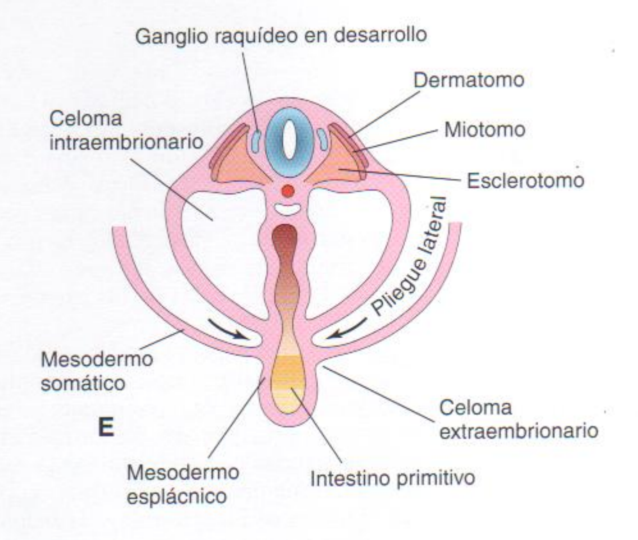


Figura 15 - 1. Dibujos que ilustran la formación y diferenciación temprana de los somitas. *A,* Vista dorsal de un embrión presomítico (alrededor de 18 días). *B,* Corte transversal del embrión que se muestra en *A,* que ilustra el mesodermo paraxial del cual provienen los somitas. *C,* Corte transversal de un embrión de unos 22 días que representa la aparición de los somitas iniciales. Obsérvese que los pliegues neurales están a punto de fusionarse para formar el tubo neural. *D,* Corte transversal de un embrión de unos 24 días, que muestra su plegamiento en el plano horizontal *(flechas).* La región de los dermomiotomos del somita origina el dermatomo y el miotomo. *E,* Corte transversal de un embrión de unos 26 días, que muestra el dermatomo, el miotomo y las regiones del esclerotomo del somita.

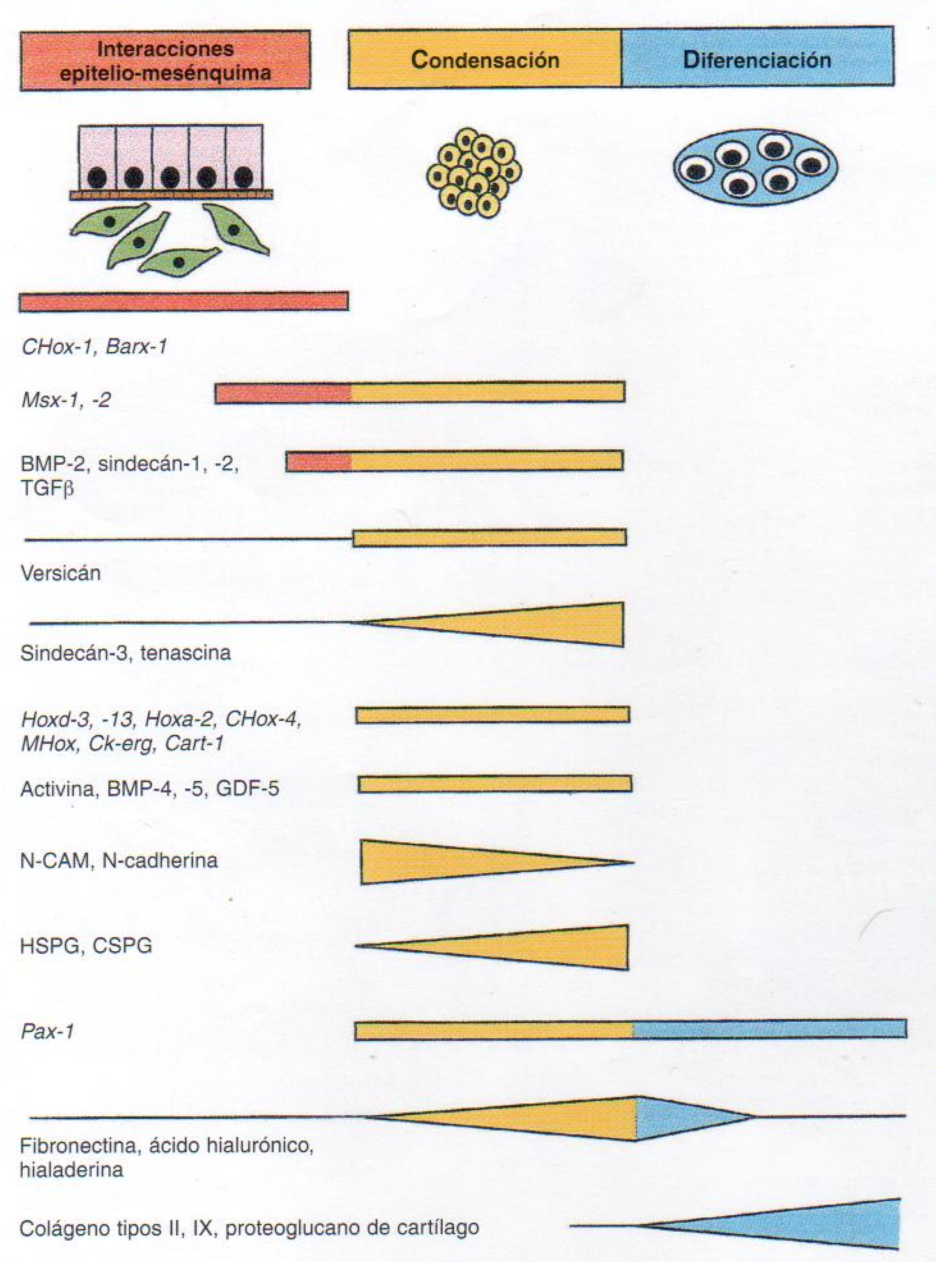


Figura 15 - 2. Resumen de las moléculas conocidas que se relacionan con las tres fases mayores de la condrogenia del esqueleto craneofacial. Las tres fases son: precondensación, caracterizada por las interacciones epitelio-mesénquima (marrón); condensación (amarillo), y diferenciación (azul). La fase de precondensación se caracteriza por la expresión de genes Hox (CHox-1 [Hoxa 4], Barx-1), Msx-1 y -2, los factores de crecimiento BMP-2 y TGFβ y sindecán-1. Versicán, sindecán-3 y tenascina, que se encuentran en concentraciones bajas en la precondensación, sufren una regulación al alza en la condensación. Otros genes Hox y factores de transcripción (Hoxd- 3, -13, Hoxa-2, Cdxa [CHox-4], MHox, Ck-erg y Cart-1) y otros factores de crecimiento (activina, BMP-4, -5 y GDF-5) se expresan en la condensación. Las moléculas de adhesión celular N-CAM y N-cadherina también aparecen en la condensación, pero se regulan a la baja en esta fase. Los proteoglucanos, sulfato de heparán y sulfato de condroitina, se elaboran durante la condensación y aumentan durante la misma. El factor de transcripción Pax-1 está presente tanto durante la condensación como después de la misma. Las moléculas de la matriz extracelular, como fibronectina, ácido hialurónico e hialaderina, aumentan durante la condensación (amarillo), aunque disminuyen posteriormente (azul). Los colágenos de tipo II y IX, así como el proteoglucano de cartílago, aparecen después de la condensación, aunque durante ella se regulan al alza por aumento los ARNm para los colágenos y la proteína central del proteoglucano. (Tomado de Hall BK, Miyake T: Divide, accumulate, differentiate: cell condensation in skeletal development revisited. *Int J Dev Biol* 39:881, 1995. Véase esta publicación para más detalles.)

tejido conjuntivo vascular del periostio degrada el cartílago. Algunas células invasoras se diferencian en las **células hematopoyéticas** responsables de la formación de células sanguíneas de la médula ósea. Otras células invasoras se convierten en osteoblastos que depositan matriz ósea en las espículas del cartílago calcificado. El proceso continúa hacia las **epífisis** o extremos del hueso. Las espículas óseas se remodelan por acción de los osteoclastos y los osteoblastos.

El alargamiento de los huesos largos se produce en la unión diafisoepifisaria. El alargamiento óseo depende de las **placas epifisarias de cartílago** (placas de crecimiento), cuyos condrocitos proliferan y participan en la formación de hueso endocondral. Las células cartilaginosas de la región diafisoepifisaria proliferan mediante mitosis. Hacia la diáfisis, las células cartilaginosas se hipertrofian y la matriz se calcifica y se rompe en espículas por un tejido vascular originado en la médula o **cavidad medular.** En esas espículas se deposita hueso, cuya reabsorción mantiene relativamente constante la longitud de las masas óseas esponjosas y hace crecer la cavidad medular.

La **osificación de los huesos de las extremidades** se inicia hacia el final del período embrionario y posteriormente supone una importante demanda de calcio y fósforo para la madre. Por ello, se recomienda a las embarazadas que mantengan una ingesta adecuada de estos elementos con el fin de mantener sanos sus huesos y dientes. La región de formación ósea en el centro del cuerpo de un hueso largo es el **centro de osificación primario** (véase Figura 15-5*B*). Al nacer, los cuerpos o *diáfisis* se encuentran osificados en gran medida, pero la mayoría de los extremos o *epífisis* son aún cartilaginosos. Casi todos los **centros de osificación secundarios** aparecen en las epífisis a lo largo de los primeros años posteriores al nacimiento. Las células cartilaginosas de la epífisis se hipertrofian y porteriormente quedan invadidas por un tejido conjuntivo vascular. La

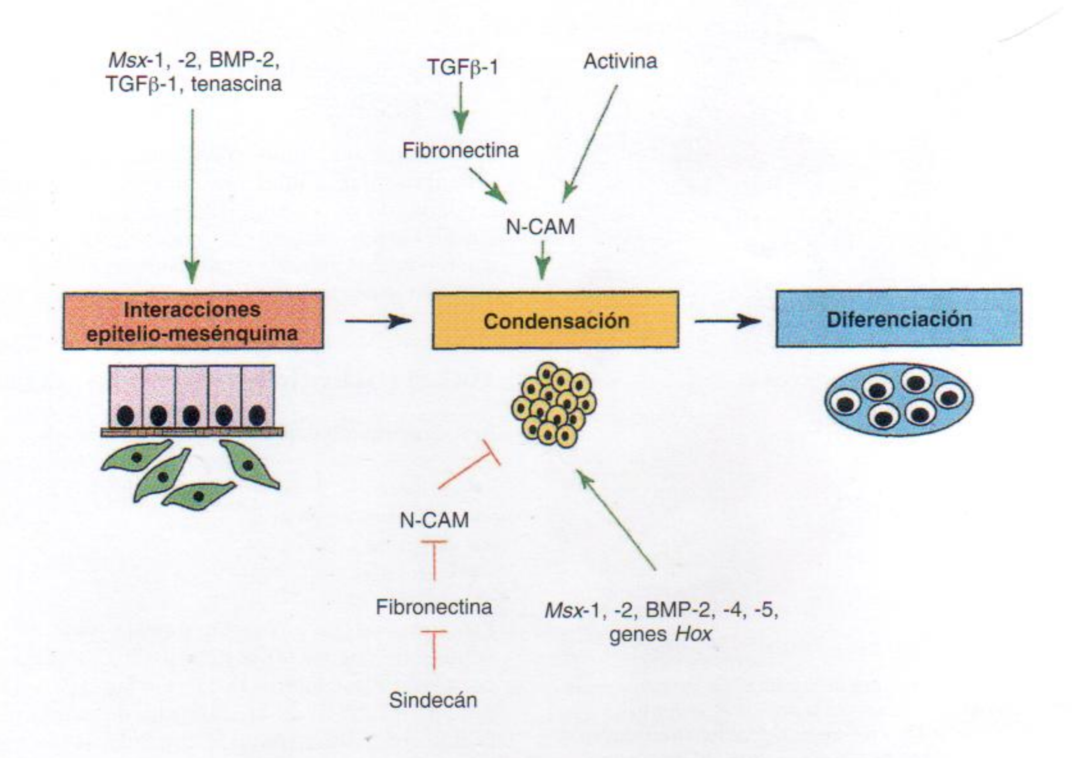


Figura 15 - 3. Resumen de las rutas moleculares que conducen a la condensación y a la diferenciación de las células precondrogénicas en las tres fases principales de la condrogenia que aparece en la Figura 15-2. La condensación comienza con Msx-1, -2, factores de crecimiento y tenascina, que regulan las interacciones epitelio-mesénquima que, a su vez, controlan la condensación. El factor del crecimiento transformante β-1, mediante regulación al alza de la fibronectina, y la activina, por acción directa, estimulan la acumulación de N-CAM y promueven de ese modo la condensación. La transición de la condensación a la diferenciación celular manifiesta es mediada negativamente por la supresión de la condensación adicional y positivamente mediante la estimulación directa de la diferenciación. Sindecán inhibe la fibronectina rompiendo así la unión con N-CAM y finalizando la condensación. La interrupción de la síntesis de activina tiene el mismo efecto. Diversos genes Hox y Msx, así como BMP-2, -4 y -5 aumentan la diferenciación directamente al activar a las células condensadas. (Tomado de Hall BK, Miyake T: Divide, accumulate, differentiate: cell condensation in skeletal development revisited. *Int J Dev Biol* 39:881, 1995. Véase esta publicación para mayores detalles.)

osificación se extiende en todas las direcciones y solamente el cartílago articular y una placa transversal de cartílago, la **placa epifisaria de cartílago,** mantienen su naturaleza cartilaginosa (véase Figura 15-5*E*). Tras finalizar el crecimiento, esta placa es sustituida por hueso esponjoso; las epífisis y la diáfisis se unen y no se produce ninguna elongación posterior del hueso.

En la mayoría de los huesos, las epífisis se han fusionado con la diáfisis alrededor de los 20 años de edad. El crecimiento del diámetro de un hueso es consecuencia del depósito de hueso en el periostio, así como de la reabsorción en la superficie medular. La velocidad de depósito y reabsorción está equilibrada con el fin de regular el grosor del hueso compacto y el tamaño de la cavidad medular. La reorganización interna del hueso continúa toda la vida. El desarrollo de los huesos irregulares es semejante al de las epífisis de los huesos largos. La osificación comienza de forma central y se extiende en todas las direcciones. Además de la osificación membranosa y endocondral, el **tejido condroide** también se diferencia a partir del mesénquima y actualmente se acepta que constituye un factor importante de crecimiento esquelético.

Raquitismo

El raquitismo es una enfermedad que aparece en niños con deficiencia en vitamina D. La absorción intestinal de calcio se encuentra alterada, lo que produce anomalías de la osificación de las placas epifisarias de cartílago (p. ej., que no están adecuadamente mineralizadas) y desorientación de las células de la metáfisis. Las extremidades son cortas y deformes, con arqueamiento grave de sus huesos.

Desarrollo de las articulaciones

El desarrollo de las articulaciones se inicia durante la sexta semana y para finales de la octava se asemejan a las articulaciones del adulto (Figura 15-6). Las articulaciones se clasifican del siguiente modo:

- articulaciones fibrosas
- articulaciones cartilaginosas
- articulaciones sinoviales

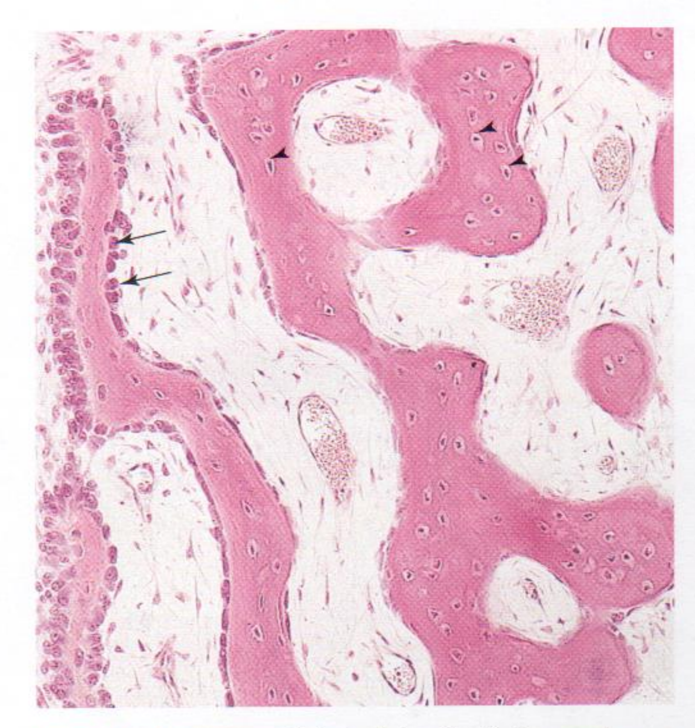


Figura 15 - 4. Microfotografía óptica de la osificación intramembranosa (×132). Los osteoblastos que recubren su superficie están formando trabéculas de hueso *(flechas)*. Obsérvense los osteocitos atrapados en las lagunas *(puntas de flecha)* y el comienzo de la formación de osteonas primitivas. Las osteonas primitivos (canales) contienen capilares sanguíneos. (Tomado de Gartner LP, Hiatt JL: *Color Textbook of Histology,* 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2001.)

Las articulaciones con escaso o ningún movimiento se clasifican en función del tipo de material que mantiene unidos los huesos; por ejemplo, los huesos de las articulaciones fibrosas están unidos por tejido fibroso.

Articulaciones fibrosas

A lo largo del desarrollo de una articulación fibrosa, el mesénquima interzonal situado entre los huesos en desarrollo se diferencia en tejido fibroso denso (véase Figura 15-6*D*); por ejemplo, las suturas del cráneo son articulaciones fibrosas.

Articulaciones cartilaginosas

Durante el desarrollo de las articulaciones cartilaginosas, el mesénquima interzonal que se encuentra entre los huesos en desarrollo da lugar a cartílago hialino (como las articulaciones costocondrales) o fibrocartílago, como la *sínfisis púbica* entre los cuerpos de los huesos púbicos (véase Figura 15-6*C*).

Articulaciones sinoviales

Durante la formación de este tipo de articulación (p. ej., la articulación de la rodilla), el mesénquima interzonal entre los huesos en proceso de desarrollo se diferencia como se describe a continuación (véase Figura 15-6*B*):

- A nivel periférico, forma el ligamento capsular y otros ligamentos.
- En la parte central desaparece y el espacio resultante se convierte en la cavidad sinovial (articular).
- En las zonas donde recubre la cápsula fibrosa y las superficies articulares, forma la membrana sinovial, una parte de la cápsula articular.

Probablemente como consecuencia de los movimientos articulares, las células mesenquimatosas desaparecen posteriormente de las superficies de los cartílagos articulares. Un ambiente intrauterino anómalo que restrinja el movimiento embrionario y fetal puede interferir en el desarrollo articular y causar la fijación de las articulaciones.

Desarrollo del esqueleto axial

El esqueleto axial se compone de:

- cráneo
- columna vertebral
- costillas
- esternón

En el proceso de formación de esta parte del esqueleto, las células de los esclerotomos de los somitas modifican su posición (véase Figura 15-1). A lo largo de la cuarta semana, rodean al tubo neural (primordio de la médula espinal) y a la notocorda, la estructura alrededor de la cual se desarrollan los rudimentos de las vértebras. Este cambio de posición de dichas células se lleva a cabo por un crecimiento diferencial de las estructuras circundantes y no por migración activa de dichas células. El gen Pax-1, que se expresa en todas las futuras células esclerotomales de los somitas epiteliales en embriones de pollo y de ratón, parece desempeñar una función esencial en el desarrollo de la columna vertebral.

Desarrollo de la columna vertebral

Durante la fase pre-cartilaginosa o mesenquimal, las células mesenquimales de los esclerotomos se localizan en tres regiones principales (Figura 15-7*A*):

- alrededor de la notocorda
- rodeando al tubo neural
- en la pared corporal

En un corte frontal de un embrión de cuatro semanas, los esclerotomos aparecen como pares de condensaciones de células mesenquimales alrededor de la notocorda (véase Figura 15-7*B*). Cada esclerotomo está formado por células que se disponen laxamente en la región craneal y densamente empaquetadas en la región caudal. Algunas de estas últimas se mueven en sentido craneal opuesto al centro del miotomo, donde forman el **disco intervertebral (IV)** (véase Figura 15-7*C* y *D*). El resto de ellas se fusionan con las células de disposición laxa del esclerotomo inmediatamente caudal y dan lugar al **centro** *(centrum)* mesenquimal, el primordio de cuerpo de la vértebra. Por tanto, cada centrum se forma a partir de dos esclerotomos adyacentes y se convierte en una estructura intersegmentaria. En este momento, la relación entre los nervios y los discos IV es estrecha, y las **arterias intersegmentarias** se hallan a cada lado de los cuerpos vertebrales. En el tórax, las arterias intersegmentarias dorsales se convierten en las **arterias intercostales.**

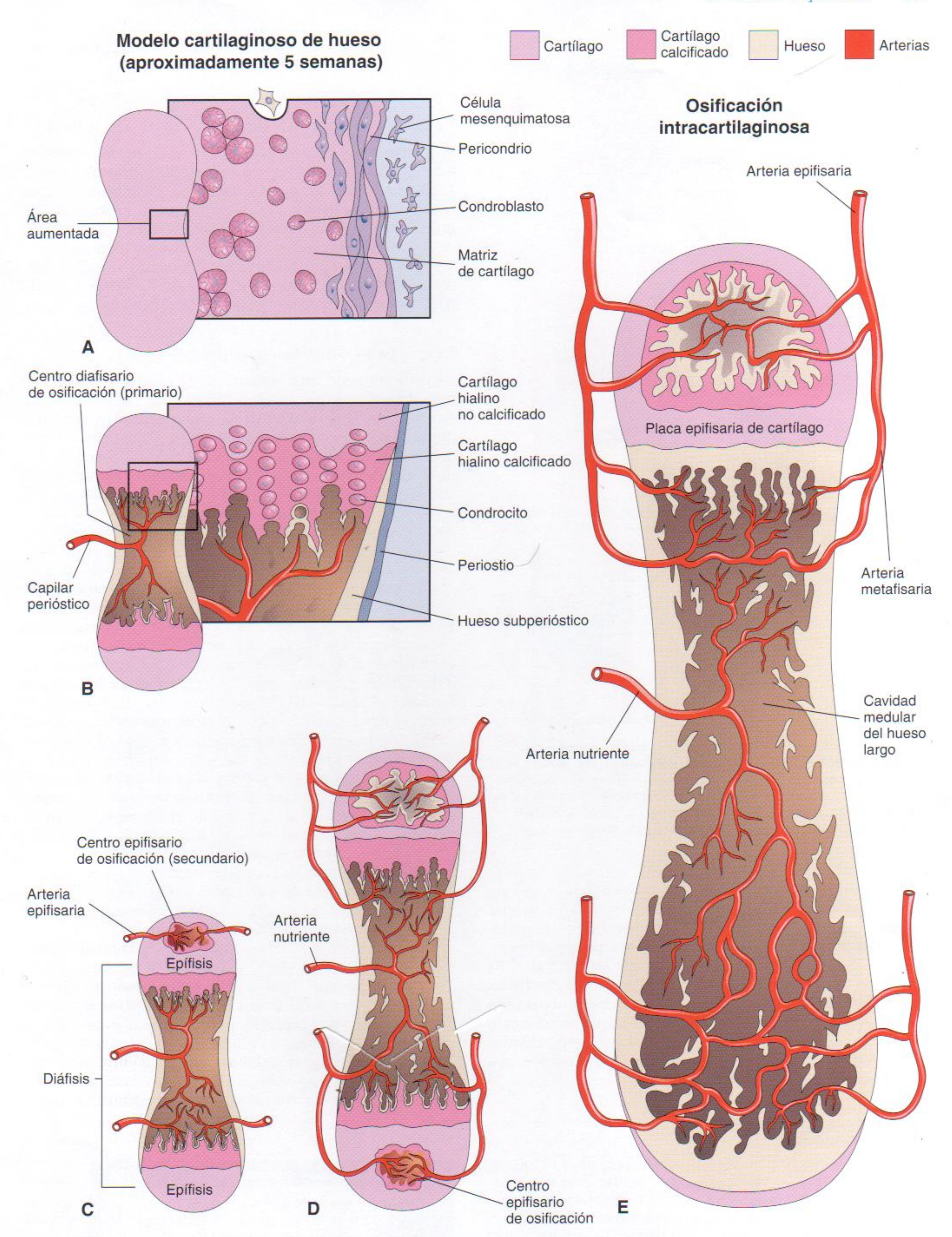
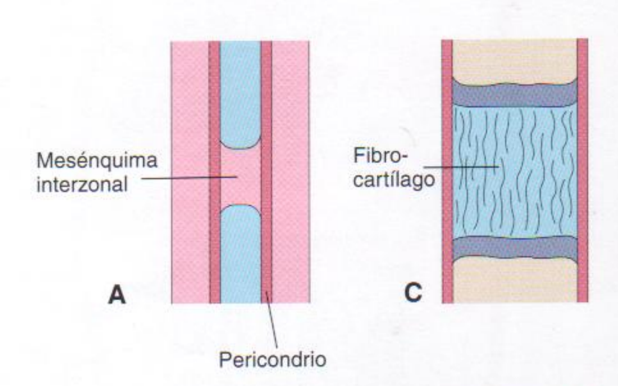


Figura 15 - 5. *A* a *E,* Cortes longitudinales que ilustran la osificación intracartilaginosa (endocondral) de un hueso largo en desarrollo.



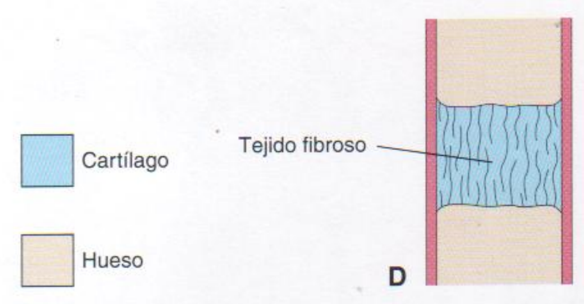


Figura 15 - 6. Representaciones del desarrollo de las articulaciones durante la sexta y séptima semanas. *A,* El mesénquima condensado se continúa a través de la hendidura situada entre los huesos en desarrollo, encerrando algo de mesénquima (el mesénquima interzonal) entre ellos. Esta articulación primitiva se puede diferenciar en *B,* una articulación sinovial; *C,* una articulación cartilaginosa, o *D,* una articulación fibrosa.

La **notocorda** degenera y desaparece donde está rodeada por los cuerpos vertebrales en desarrollo. Entre las vértebras, la notocorda se expande y forma el centro gelatinoso del disco intervertebral o el **núcleo pulposo** (véase Figura 15-7*D*). Posteriormente, este núcleo se rodea de fibras en disposición circular que originan el **anillo fibroso.** En conjunto, el núcleo pulposo y el anillo fibroso forman el disco IV. Las células mesenquimales que rodean al tubo neural dan lugar al arco vertebral (neural), mientras que las de la pared corporal constituyen los **procesos costales** que forman las costillas de la región torácica.

Cordoma

En ocasiones pueden persistir remanentes de la notocorda y dan lugar a un **cordoma.** Aproximadamente una tercera parte de estos tumores malignos de crecimiento lento ocurren en la base del cráneo y se extienden hacia la nasofaringe. Infiltran el hueso y son difíciles de extirpar. Pocos enfermos sobreviven más de cinco años. Los cordomas también se desarrollan en la región lumbosacra.

Etapa cartilaginosa del desarrollo vertebral

A lo largo de la sexta semana aparecen centros de condrificación en cada vértebra mesenquimal (Figura 15-8*A* y *B*). A finales del período embrionario, los dos centros de cada centrum se fusionan y forman un centrum cartilaginoso. Al mismo tiempo, los centros de los arcos vertebrales se unen entre sí y con el centrum. Se desarrollan las apófisis espinosas y transversales a partir de extensiones de los centros de condrificación en el arco vertebral. La condrificación se extiende hasta que se forma una columna vertebral cartilaginosa.

Etapa ósea del desarrollo vertebral

La osificación de una vértebra típica se inicia durante el período embrionario y suele finalizar a los 25 años de edad. Existen dos **centros de osificación primarios,** ventral y dorsal, para el centrum (véase Figura 15-8*C*). Estos centros de osificación primarios se fusionan en poco tiempo y forman un centro. A finales del período embrionario existen tres centros primarios:

- uno en el centrum
- uno en cada mitad del arco vertebral

La osificación se hace evidente en los arcos vertebrales durante la octava semana. Al nacer, cada vértebra está formada por tres porciones óseas conectadas por cartílago (véase Figura 15-8*D*). Por lo general, las mitades óseas del arco vertebral se suelen fusionar durante los primeros tres a cinco años. En primer lugar, los arcos se unen en la región lumbar y el proceso de fusión avanza en sentido craneal. El arco vertebral se articula con el **centrum** en las **articulaciones neurocentrales** cartilaginosas. Estas articulaciones permiten el crecimiento de los arcos vertebrales a medida que se alarga la médula espinal y desaparecen cuando el arco vertebral se fusiona al centrum durante el tercer a sexto años de vida. Tras la pubertad aparecen seis **centros de osificación secundarios** en las vértebras:

- uno en la punta de la apófisis espinosa
- uno en la punta de cada apófisis transversa
- dos epífisis anulares, una en el reborde superior y otra en el inferior del cuerpo vertebral (véase Figura 15-8*E* y *F*).

El **cuerpo vertebral** está compuesto por las **epífisis anulares** y una masa ósea situada entre ellas. El cuerpo vertebral incluye el centrum, partes del arco vertebral y las casillas articulares para las cabezas de las costillas. Todos los centros secundarios se unen al resto de la vértebra alrededor de los 25 años de edad. El atlas (C1), axis (C2), vértebra lumbar C7, sacro y coxis constituyen excepciones al modelo de osificación típica de las vértebras.

Variaciones del número de vértebras

Alrededor del 95% de las personas posee 7 vértebras cervicales, 12 vértebras torácicas, 5 vértebras lumbares y 5 vértebras sacras. Aproximadamente un 3% de las personas tie-

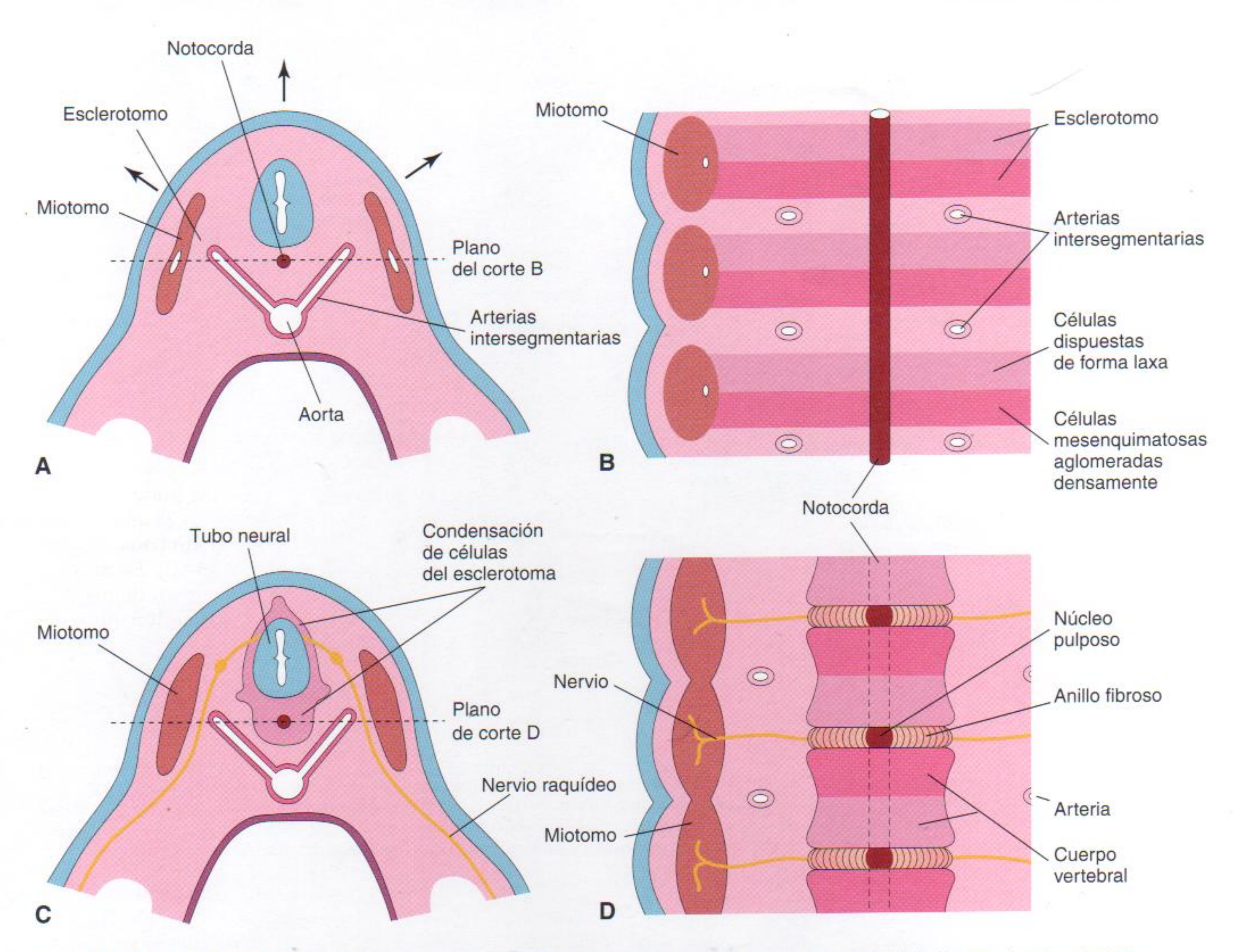


Figura 15 - 7. *A,* Corte transversal de un embrión de cuatro semanas. Las flechas indican el crecimiento dorsal del tubo neural y el movimiento dorsolateral simultáneo del remanente del somita, que deja detrás una hilera de células del esclerotomo. *B,* Diagrama de un corte frontal de este embrión, que muestra que la condensación de células de esclerotomo situadas alrededor de la notocorda está formada por un área craneal de células dispuestas de manera laxa y un área caudal de células que se aglomeran densamente. *C,* Corte transversal de un embrión de cinco semanas que representa la condensación de células del esclerotomo alrededor de la notocorda y del tubo neural, la cual forma una vértebra mesenquimatosa. *D,* Diagrama de un corte frontal que ilustra la formación del cuerpo vertebral a partir de las mitades craneal y caudal de dos masas de esclerotomo sucesivas. En esta fase, las arterias intersegmentarias cruzan los cuerpos de las vértebras y los nervios raquídeos se encuentran entre las vértebras. La notocorda degenera, salvo la región del disco intervertebral en la cual se forma el núcleo pulposo.

nen una o dos vértebras adicionales y un 2% dispone de una menos. Para determinar el número de vértebras es necesario explorar toda la columna vertebral, ya que una aparente vértebra adicional (o ausente) en un segmento de la misma se puede compensar mediante una vértebra ausente (o adicional) en otro adyacente; por ejemplo, 11 vértebras de tipo torácico con 6 vértebras de tipo lumbar.

Desarrollo de las costillas

Las costillas se desarrollan a partir de los procesos costales de las vértebras torácicas (véase Figura 15-8*A*). Se tornan cartilaginosas durante el período embrionario y se osifican a lo largo del fetal. El lugar original de unión de los **procesos costales** con las vértebras es sustituido por **articulaciones costovertebrales,** articulaciones planas de tipo sinovial (véase Figura 15-8*D*). Siete pares de costillas (1 a 7), denominadas **costillas verdaderas,** se unen a través de sus propios cartílagos al esternón. Cinco pares de costillas (8 a 12), **costillas falsas,** se fijan al esternón por medio del cartílago de otra costilla o costillas. Los últimos dos pares de costillas (11 y 12), las **costillas flotantes,** no se unen al esternón.

Desarrollo del esternón

Un par de bandas mesenquimales verticales, las **barras esternales,** aparecen en posición ventrolateral en la pared corporal. A medida que se desplazan en sentido medial, se produce la *condrificación* de las mismas. Se fusionan en sentido craneocaudal en el plano medio para formar modelos cartilaginosos del manubrio, esternovértebras (segmentos del cuerpo esternal) y apófisis xifoides. A veces, la fusión en el extremo inferior del esternón es incompleta; como consecuencia de ello, la apófisis xifoides de estos niños es bífida o perforada. Antes del nacimiento aparecen centros de osificación craneocaudalmente en el esternón, excepto en la apófisis xifoides, donde aparecen durante la infancia.

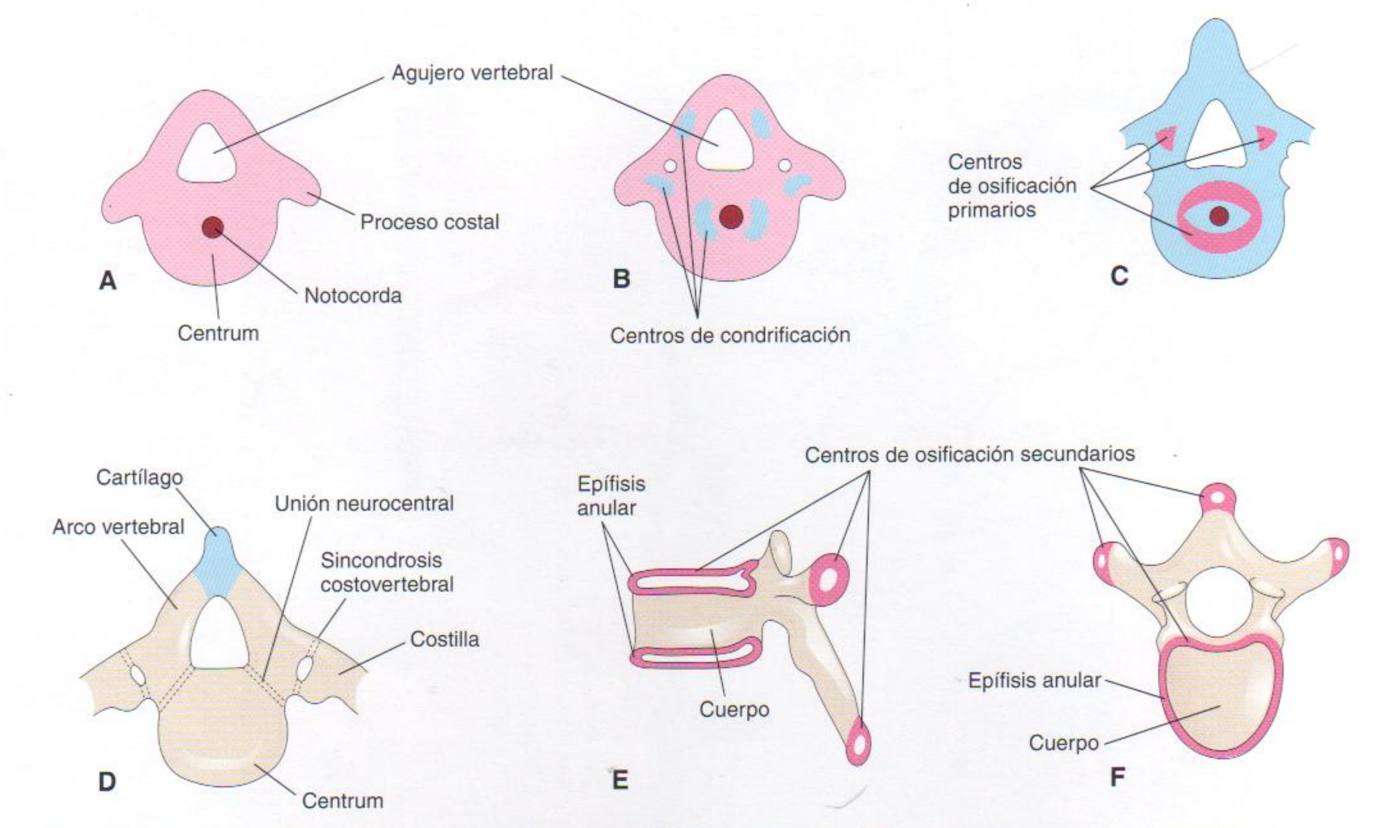


Figura 15 - 8. Dibujos de las etapas del desarrollo vertebral. *A,* Vértebra mesenquimal a las cinco semanas. *B,* Centros de condrificación en una vértebra mesenquimal a la seis semanas. *C,* Centros de osificación primarios en una vértebra cartilaginosa a las siete semanas. *D,* Nacimiento, vértebra torácica constituida por tres porciones óseas. Obsérvese el cartílago que se encuentra entre las mitades del arco vertebral, así como entre el arco y el centrum (unión neurocentral). *E* y *F,* Dos imágenes de una vértebra torácica típica en la pubertad que muestra la localización de los centros de osificación secundarios.

Desarrollo del cráneo

El cráneo se forma a partir del mesénquima situado alrededor del encéfalo en desarrollo. Está compuesto por:

- el **neurocráneo,** una cubierta protectora del encéfalo
- el **viscerocráneo,** el esqueleto de la cara

Neurocráneo cartilaginoso

En un principio, el neurocráneo cartilaginoso o **condrocráneo** está compuesto por la base cartilaginosa del cráneo en desarrollo, que se forma por fusión de varios cartílagos (véase Figura 15-9*A* a *D*). Posteriormente, la osificación endocondral del condocráneo origina los huesos de la base del cráneo. El patrón de osificación de esos huesos sigue una secuencia definida: comienza en el hueso occipital, cuerpo del esfenoides y hueso etmoides.

El **cartílago paracordal,** o **placa basal,** se forma alrededor del extremo craneal de la notocorda (Figura 15-9*A*) y se fusiona con los cartílagos derivados de las regiones del esclerotomo de los somitas occipitales. Esta masa cartilaginosa participa en la formación de la base del hueso occipital; después crecen extensiones alrededor del extremo craneal de la columna vertebral y constituyen los límites del agujero occipital (véase Figura 15-9*C*).

El **cartílago hipofisiario** se forma alrededor de la hipófisis en desarrollo y se fusiona para dar lugar al cuerpo del hueso esfenoides. Las trabéculas craneales *(trabeculae cranii)* se unen y originan el cuerpo del hueso etmoides, mientras que el ala orbitaria *(ala orbitalis)* forma el ala menor del esfenoides. Las **cápsulas óticas** se desarrollan alrededor del ala menor de las vesículas óticas, primordios de los oídos internos (véase Capítulo 19), y se convierten en las porciones petrosa y mastoidea del hueso temporal. Las **cápsulas nasales** se desarrollan alrededor de los sacos nasales (véase Capítulo 10) y participan en la formación del hueso etmoides.

Neurocráneo membranoso

La osificación intramembranosa ocurre en el mesénquima a los lados y parte superior del cerebro, formando la **bóveda craneal.** Durante la vida fetal, los huesos planos de la bóveda se encuentran separados por membranas de tejido conjuntivo denso que forman unas articulaciones fibrosas, las **suturas** (Figura 15-10). Existen seis grandes áreas fibrosas en las zonas donde se unen varias suturas. La blandura de los huesos y sus conexiones laxas en las suturas permiten a la bóveda craneal sufrir cambios de forma durante el nacimiento, denominados amoldamiento. En el **amoldamiento del cráneo fetal** (adaptación de la cabeza fetal a la cavidad pélvica durante el nacimiento), los huesos frontales se aplanan, el occipital protruye y un parietal se superpone por encima del otro. Unos pocos días después de nacer, la forma de la bóveda craneal se normaliza.

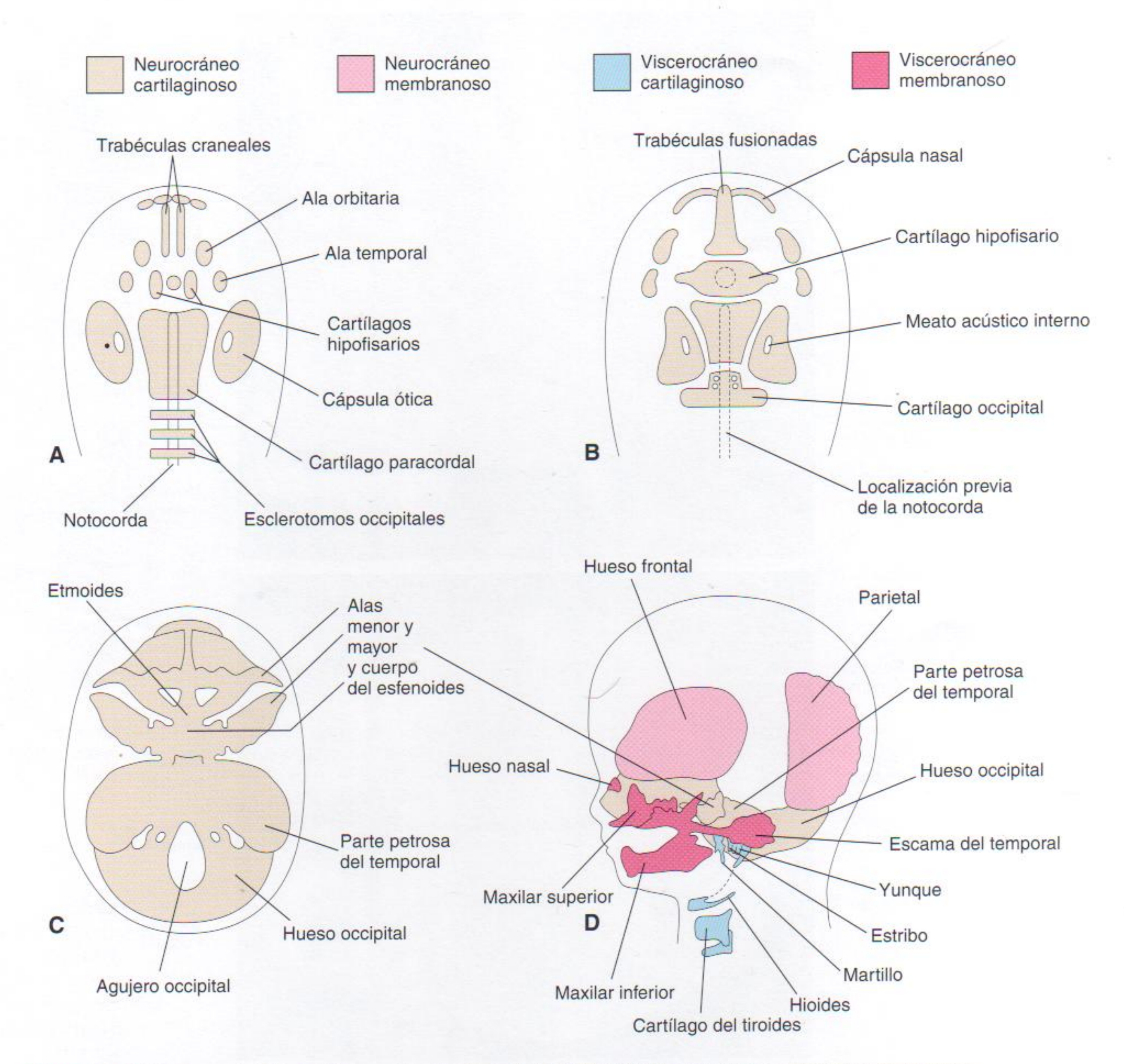


Figura 15 - 9. Diagramas de las fases del desarrollo del cráneo. *A* a *C*, Vistas de la base del cráneo en desarrollo (desde arriba). *D*, Esquema lateral. *A*, Seis semanas, se muestran los diversos cartílagos que se fusionarán para constituir el condrocráneo. *B*, Siete semanas, después de la fusión de algunos de los pares de cartílagos. *C*, Doce semanas, se señala la base cartilaginosa del cráneo o condrocráneo, formado por la fusión de varios cartílagos. *D*, Veinte semanas, se indica la derivación de los huesos del cráneo fetal.

Neurocráneo cartilaginoso

Estas partes del cráneo fetal derivan del esqueleto cartilaginoso de los primeros dos pares de arcos faríngeos (véase Capítulo 10).

- El extremo dorsal del *cartílago del primer arco* forma dos huesos del oído medio: el martillo y el yunque.
- El extremo dorsal del *cartílago del segundo arco* da lugar al estribo del oído medio y a la apófisis estiloides del hueso temporal. Su extremo ventral se osifica para formar el asta menor (L. *cornu*, asta) y parte superior del cuerpo del hueso hioides.
- Los *cartílagos del tercer, cuarto y sexto arcos* se forman únicamente en las porciones ventrales de los arcos. Los *cartílagos del tercer arco* originan las astas mayores y parte inferior del cuerpo del hueso hioides.
- Los *cartílagos de los arcos cuarto y sexto* se fusionan para constituir los cartílagos laríngeos, con excepción de la epiglotis (véase Capítulo 10).

Viscerocráneo membranoso

En la prolongación maxilar del primer arco faríngeo tiene lugar un proceso de osificación membranosa (véase Capítulo 10) y posteriormente se forma la parte escamosa del hueso temporal, el hueso maxilar superior y el hueso cigomático o malar. La parte escamosa del temporal pasa a formar parte del neurocráneo. El mesénquima de la prolongación mandibular del primer arco se condensa alrededor de

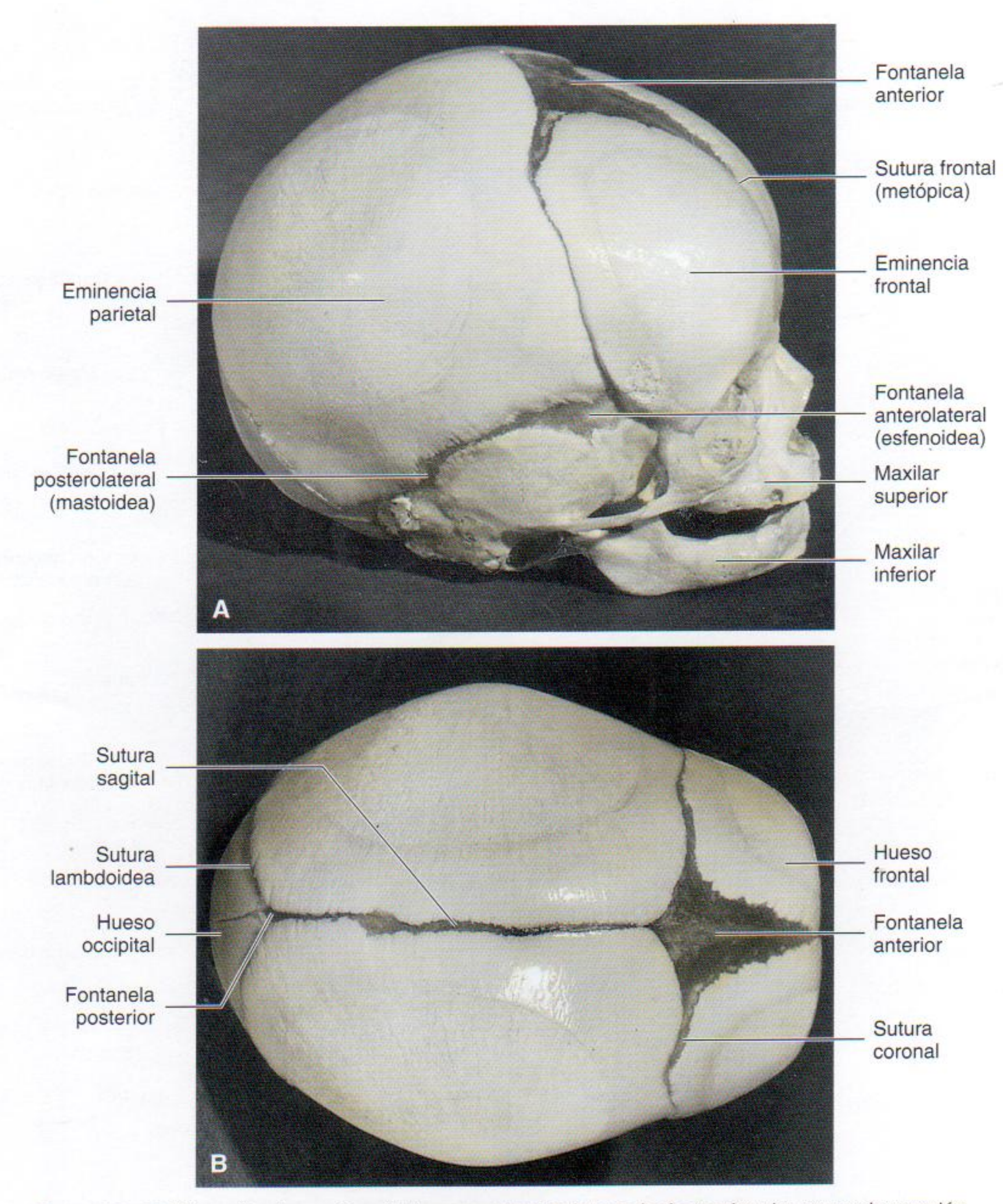


Figura 15 - 10. Fotografías de un cráneo fetal que muestran los huesos, las fontanelas y las suturas de conexión. *A*, Vista lateral. *B*, Vista superior. Las fontanelas posterior y anterolaterales desaparecen por el crecimiento de los huesos circundantes a los 2-3 meses del nacimiento, pero perduran como suturas durante varios años. Las fontanelas posterolaterales desaparecen de forma semejante hacia el final del primer año, y la anterior lo hace al final del segundo año de edad. Normalmente, las mitades del hueso frontal comienzan a fusionarse a lo largo del segundo año y la sutura frontal (metópica) se suele cerrar alrededor de los ocho años. El resto de las suturas comienza a desaparecer durante la vida adulta, pero los momentos en que se cierran son muy variables.

su cartílago y sufre una osificación intramembranosa para originar la mandíbula (maxilar inferior). En el plano medio del mentón y el cóndilo mandibular se registra cierta osificación endocondral.

Cráneo del recién nacido

Cuando se ha recuperado del proceso de amoldamiento, el cráneo del recién nacido es redondeado y sus huesos son delgados. Al igual que el cráneo fetal (véase Figura 15-10), su tamaño es grande en proporción con el resto del esqueleto y la cara es relativamente pequeña en comparación con la bóveda craneal. El pequeño tamaño facial se debe a:

- el reducido tamaño de las mandíbulas
- la ausencia prácticamente total de senos paranasales (aire)
- el infradesarrollo de los huesos faciales al nacer

Crecimiento posnatal del cráneo

Las suturas fibrosas de la bóveda craneal del recién nacido permiten el aumento de tamaño del encéfalo durante la lac-

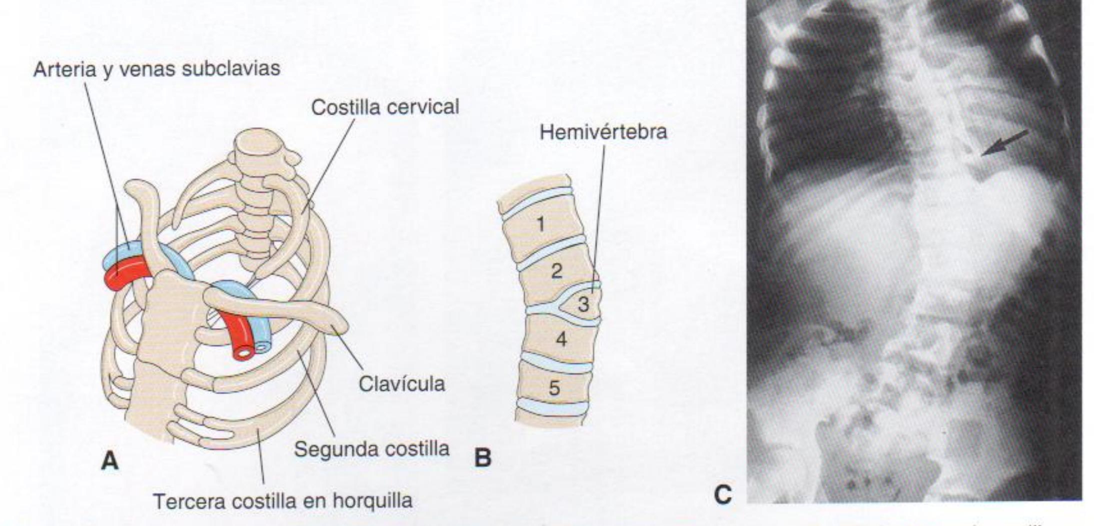


Figura 15 - 11. Dibujos de anomalías vertebrales y costales. *A,* Costillas cervical y en horquilla. Obsérvese que la costilla cervical izquierda posee una banda fibrosa que pasa detrás de los vasos subclavios y se fija al esternón. Es probable que este trastorno haya producido alteraciones neurovasculares en la extremidad superior izquierda. *B,* Vista anterior de la columna vertebral que muestra una hemivértebra. No aparece la mitad derecha de la tercera vértebra torácica. Obsérvese la curvatura lateral (escoliosis) asociada en la columna vertebral. *C,* Radiografía de un niño con deformidad cifoescoliótica de la región lumbar de la columna vertebral, que muestra anomalías múltiples de las vértebras y las costillas. Obsérvense las costillas fusionadas *(flecha).* (Cortesía del Dr. Prem S. Sahni, Department of Radiology, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

tancia y la niñez. Este aumento del tamaño de la bóveda craneal es mayor durante los dos primeros años de vida, el período de crecimiento posnatal más rápido del encéfalo. La bóveda craneal suele incrementar su capacidad hasta alrededor de los 16 años de edad. Después sólo suele aumentar ligeramente de tamaño durante tres o cuatro años por el engrosamiento de sus huesos. Asimismo, se produce un rápido crecimiento de la cara y los maxilares que coincide con el brote de los dientes primarios (deciduos). Estos cambios faciales son más notables después de la aparición de la dentición secundaria (permanente) (véase Capítulo 20). Existe un crecimiento simultáneo de las regiones frontal y facial asociada al aumento de tamaño de los senos paranasales. La mayoría de estos senos son rudimentarios o no están presentes al nacer. Su crecimiento es importante, ya que altera la forma de la cara y añade resonancia a la voz.

Síndrome de Klippel-Feil (cuello roto)

Las características principales de este síndrome son cuello corto, línea baja de implantación del cabello y movimientos del cuello limitados. En la mayor parte de los casos existen menos cuerpos vertebrales cervicales de lo normal. En algunos casos existe una falta de segmentación de varios elementos de la región cervical de la columna vertebral. El número de raíces nerviosas cervicales puede ser normal, pero son pequeñas, igual que los agujeros invertebrales. Por lo demás, las personas aquejadas de este síndrome suelen ser normales, pero no es infrecuente la asociación de esta anomalía con otras anomalías congénitas.

Espina bífida

La falta de fusión de las mitades del arco vertebral origina una anomalía importante, la espina bífida (véase Figura 18-12). La incidencia de esta anomalía vertebral oscila entre un 0,04% y un 0,15%, y es más frecuente en niñas que en niños. Casi todos los casos de espina bífida (80%) son «abiertos» y están recubiertos por una membrana delgada. La espina bífida «cerrada» u «oculta» está cubierta por una membrana gruesa o por piel. Esta anomalía del arco vertebral es consecuencia de la falta de fusión de sus mitades. La **espina bífida oculta** se suele observar en radiografías de las regiones cervical, lumbar y sacra. Con frecuencia tan sólo una vértebra está afectada. La espina bífida oculta es una anomalía relativamente insignificante de la columna vertebral, que no suele causar síntomas clínicos. Se puede diagnosticar en el útero por medio de ecografía. La espina bífida oculta de la primera vértebra sacra aparece en alrededor del 20% de las columnas vertebrales estudiadas mediante radiografías. Por lo general, la médula espinal y los nervios raquídeos son normales y no suelen aparecer síntomas neurológicos. La piel situada sobre el arco vertebral bífido se encuentra intacta y es posible que no haya indicios externos de la anomalía vertebral. En ocasiones, un hoyuelo o un mechón de pelo indican la existencia de esta anomalía. Un 3% de los adultos normales tienen una espina bífida oculta del atlas. Este trastorno es poco frecuente en otros niveles cervicales; cuando está presente, se acompaña en ocasiones de otras anomalías de la región cervical de la columna vertebral.

La **espina bífida quística,** un tipo grave de esta patología que afecta a la médula espinal y a las meninges, se comenta en el Capítulo 18. En estos casos aparecen **síntomas neurológicos.**

Costillas accesorias

Las costillas accesorias, que suelen ser rudimentarias, son consecuencia del desarrollo de las prolongaciones costales en las vértebras cervicales o lumbares (Figura 15-11*A*). Estas prolongaciones originan las costillas en la región torácica. El tipo más común de costilla accesoria es una **costilla lum-**





Figura 15 - 12. *A,* Fotografía de un feto de segundo trimestre con holoacrania o ausencia completa de cráneo (acrania). Obsérvese la estructura tipo quiste que rodea al encéfalo fetal intacto. *B,* Vista lateral de un niño recién nacido con acrania, meroanencefalia (ausencia parcial del encéfalo) y raquisquisis (hendiduras extensas en los arcos vertebrales de la columna vertebral). (Cortesía del Dr. A. E. Chudley, Department of Pediatrics and Child Health, University of Manitoba, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

bar, pero por lo general no causa problemas. Las **costillas cervicales** se presentan en el 0,5% a 1% de las personas. Este tipo de costilla está unida a la séptima vértebra cervical y puede ser unilateral o bilateral. La presión de una costilla cervical en el plexo humeral o la arteria subclavia suele producir síntomas neurovasculares.

Costillas fusionadas

A veces las costillas se fusionan en la parte posterior cuando surgen dos o más costillas de una misma vértebra (véase Figura 15-11*C*). Las costillas fusionadas suelen ir acompañadas de una hemivértebra.

Hemivértebra

Los cuerpos vertebrales en desarrollo poseen dos centros de condrificación que se unen pronto. Una hemivértebra se debe a la ausencia de uno de dichos centros y a la ulterior falta de formación de la mitad de la vértebra (véase Figura 15-11*B*). Esta anomalía vertebral produce **escoliosis** (curvatura lateral) de la columna vertebral (véase Figura 15-11*C*). Existen otras causas de escoliosis (como la escoliosis miopática, consecuencia de la debilidad de los músculos intervertebrales).

Raquisquisis

El vocablo *raquisquisis* (columna vertebral hendida) se refiere a las anomalías vertebrales de un grupo complejo de anomalías *(trastornos disráficos axiales)* que afectan fundamentalmente a estructuras axiales (Figura 15-12). En estos lactantes no se produce la fusión de los pliegues neurales, ya sea por la inducción errónea de la notocorda subyacente o por la acción de agentes teratógenos sobre las células neuroepiteliales de dichos pliegues. Las anomalías neurales y vertebrales pueden ser externas o limitarse a una pequeña región.

Anomalías del esternón

Una depresión cóncava de la parte inferior del esternón **(pes excavatum)** constituye la anomalía de la pared torácica observada con mayor frecuencia por los pediatras. Probablemente, se debe al crecimiento excesivo de los cartílagos costales que conlleva el desplazamiento de la parte inferior del esternón en sentido posterior. Las hendiduras esternales menores (como una escotadura o agujero en el proceso xifoides) son comunes y carecen de importancia clínica. En algunas ocasiones aparece un *agujero esternal* de tamaño y forma variables en la unión de la tercera y cuarta esternovértebras (segmentos del esternón primitivo). Este pequeño agujero es consecuencia de la fusión incompleta de las barras esternales cartilaginosas durante el período embrionario.

Anomalías craneales

Estas anomalías abarcan desde defectos mayores incompatibles con la vida hasta aquellos menores e insignificantes. En el caso de los defectos grandes, con frecuencia se produce una herniación de las meninges o el encéfalo (véase Capítulo 18).

Acrania

En este trastorno, la bóveda craneal está ausente y con frecuencia aparecen anomalías extensas de la columna vertebral

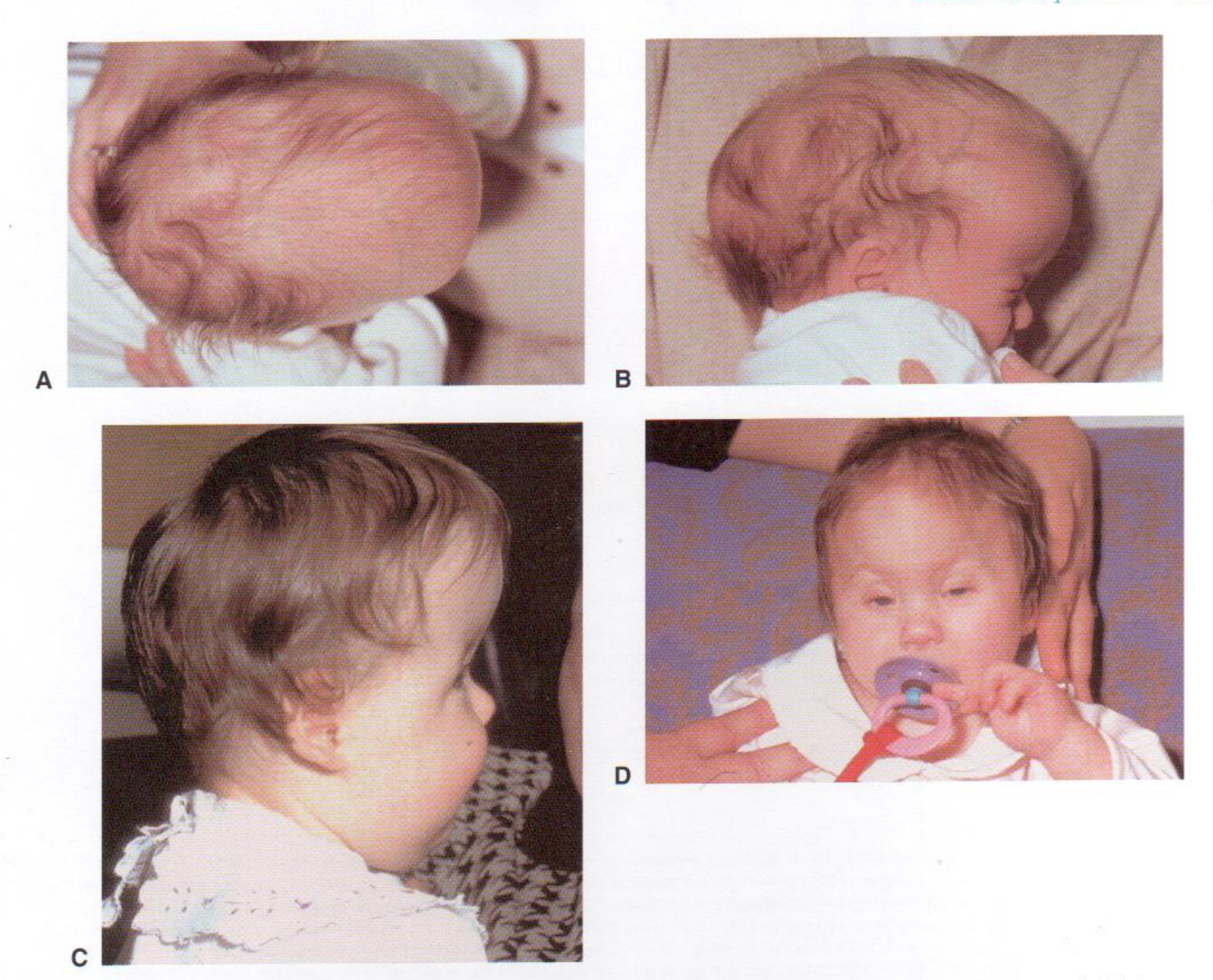


Figura 15 - 13. Graneosinóstosis. *A* y *B*, Fotografías de un niño con *escafocefalia* o *dolicocefalia*. Este trastorno es consecuencia del cierre prematuro (sinóstosis) de la sutura sagital. Obsérvese el cráneo alargado y cuneiforme observado desde arriba *(A)* y lateral *(B)*. *C*, Fotografía de un lactante con cierre prematuro bilateral de la sutura coronal (*oxicefalia* o *braquicefalia*). Obsérvese la frente alta y notablemente elevada. *D*, Fotografía de un lactante con cierre prematuro de la sutura frontal (metópica) *(trigonocefalia)*. Obsérvese el hipertelorismo y el reborde prominente de la línea media de la frente. (Cortesía del Dr. John A. Jane, Sr., David D. Weaver Professor of Neurosurgery, Department of Neurological Surgery, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia, EE.UU.)

(véase Figura 15-12). La acrania asociada a **meroanencefalia** o **anencefalia** (ausencia parcial del encéfalo) ocurre en, aproximadamente, uno de cada 1.000 nacimientos y es incompatible con la vida. La meroanencefalia se debe a la falta de cierre del extremo craneal del tubo neural a lo largo de la cuarta semana. Esta anomalía origina la posterior ausencia de formación de la bóveda craneal (véase Figura 15-12*B*).

Craneosinóstosis

Diversas deformaciones del cráneo son consecuencia del cierre prematuro de las suturas craneales. El cierre prenatal comporta las anomalías más graves. Se desconoce la causa de la craneosinóstosis. Se han implicado mutaciones en los genes homeocaja MSX2 y ALX4 en casos de craneosinóstosis y de otras anomalías craneales. Estas anomalías son mucho más frecuentes en varones que en mujeres y con frecuencia se relacionan con otras anomalías esqueléticas. El tipo de deformación craneal depende de qué sutura se cierre prematuramente. Si se trata de la sutura sagital, el cráneo se alarga, estrecha y adquiere forma de cuña, la **escafocefalia** o dolicocefalia (Figuras 15-13*A* y *B*). Esta clase de deformación craneal constituye alrededor de un 50% de los casos de craneosinóstosis. Un 30% de los casos se deben al cierre prematuro de la sutura coronal, que origina un cráneo alto en forma de torre, la **oxicefalia** o turricefalia (véase Figura 15-13*C*). Cuando la sutura coronal o lamboidea se cierra de forma prematura solamente en un lado, el cráneo se tuerce y es asimétrico, la **plagiocefalia.** El cierre prematuro de la sutura frontal (metópica) da lugar a una deformidad en forma de quilla del hueso frontal, así como a otras anomalías, la **trigonocefalia** (véase Figura 15-13*D*).

Microcefalia

Los niños aquejados de este trastorno nacen con una bóveda craneal de tamaño normal o ligeramente menor. Las fontanelas se cierran durante la etapa temprana de la lactancia y las suturas lo hacen durante el primer año. Esta anomalía no se debe al cierre prematuro de las suturas, sino que es

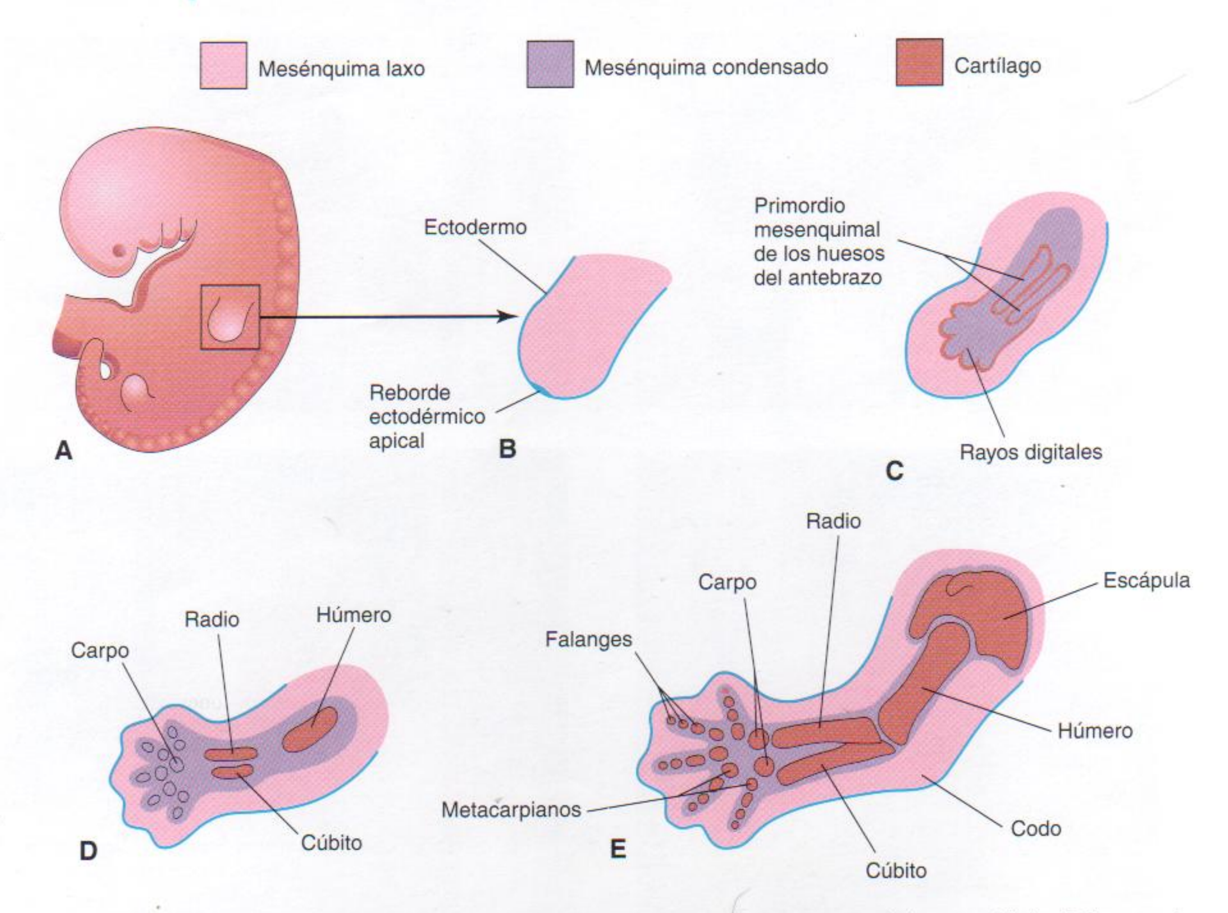


Figura 15 - 14. A, Embrión de alrededor de 28 días que muestra la aparición inicial de las yemas de las extremidades. *B,* Esquema de un corte longitudinal a través de la yema de una extremidad superior. El reborde ectodérmico apical ejerce una influencia inductora sobre el mesénquima de la yema de la extremidad; promueve el crecimiento del mesénquima y parece conferirle la capacidad de formar elementos cartilaginosos específicos. *C,* Esquema similar de una yema de una extremidad superior de alrededor de 33 días que muestra el primordio mesenquimal de los huesos de la extremidad. Los rayos digitales son condensaciones mesenquimales que se condrificarán y osificarán para formar los huesos de la mano. *D,* Extremidad superior a las seis semanas que señala los modelos cartilaginosos de los huesos. *E,* Finales de esta semana: se observan los modelos cartilaginosos completos de los huesos de la extremidad superior.

consecuencia del desarrollo anómalo del sistema nervioso central (SNC) por el cual no crece el encéfalo y, por tanto, tampoco el cráneo. Por lo general, los individuos con microcefalia tienen un retraso mental grave. Esta anomalía también se comenta en el Capítulo 18 (pág. 456).

Anomalías de la unión craneovertebral

En alrededor del 1% de los recién nacidos aparecen anomalías congénitas de la unión craneovertebral, pero es posible que no originen síntomas hasta la vida adulta. Los siguientes son ejemplos de estas anomalías: *invaginación basilar* (desplazamiento superior de los huesos alrededor del agujero occipital), *asimilación del atlas* (ausencia de segmentación en la unión del atlas y el hueso occipital); **dislocación atlantoaxoidea;** malformación de Arnold-Chiari (véase Capítulo 18), y *separación de la apófisis odontoides* (falta de fusión de los centros en la apófisis odontoides con el centro del axis).

Desarrollo del esqueleto apendicular

El esqueleto apendicular está compuesto por las cinturas pectoral y pélvica y los huesos de las extremidades. Los huesos mesenquimales se forman a lo largo de la quinta semana como condensaciones de mesénquima que aparecen en las yemas de las extremidades (Figura 15-14*A* a *C*). A lo largo de la sexta semana del desarrollo, los modelos óseos mesenquimales de las extremidades se condrifican y forman *modelos óseos de cartílago hialino* (véase Figura 15-14*D* y *E*). La clavícula se desarrolla inicialmente por osificación intramembranosa y posteriormente da lugar a cartílagos de crecimiento en ambos extremos. Los modelos de la cintura pectoral y de los huesos de las extremidades superiores aparecen ligeramente antes de los de la cintura pélvica y las extremidades inferiores; los modelos óseos se desarrollan siguiendo una secuencia proximodistal. El patrón de las extremidades en desarrollo está regulada por **genes homeocaja *(Hox)*.**

La osificación comienza en los huesos largos durante la octava semana del desarrollo embrionario y, en un principio, ocurre en las diáfisis de los huesos de los **centros de osificación primarios** (véase Figura 15-5). Hacia la semana 12 han aparecido centros de osificación primarios en casi todos los huesos de las extremidades (Figura 15-15). Las clavículas inician su osificación antes que el resto de los huesos del organismo. Los fémures son los siguientes huesos en mostrar indicios de osificación. La primera indicación de este proceso en el modelo cartilaginoso de un hueso largo

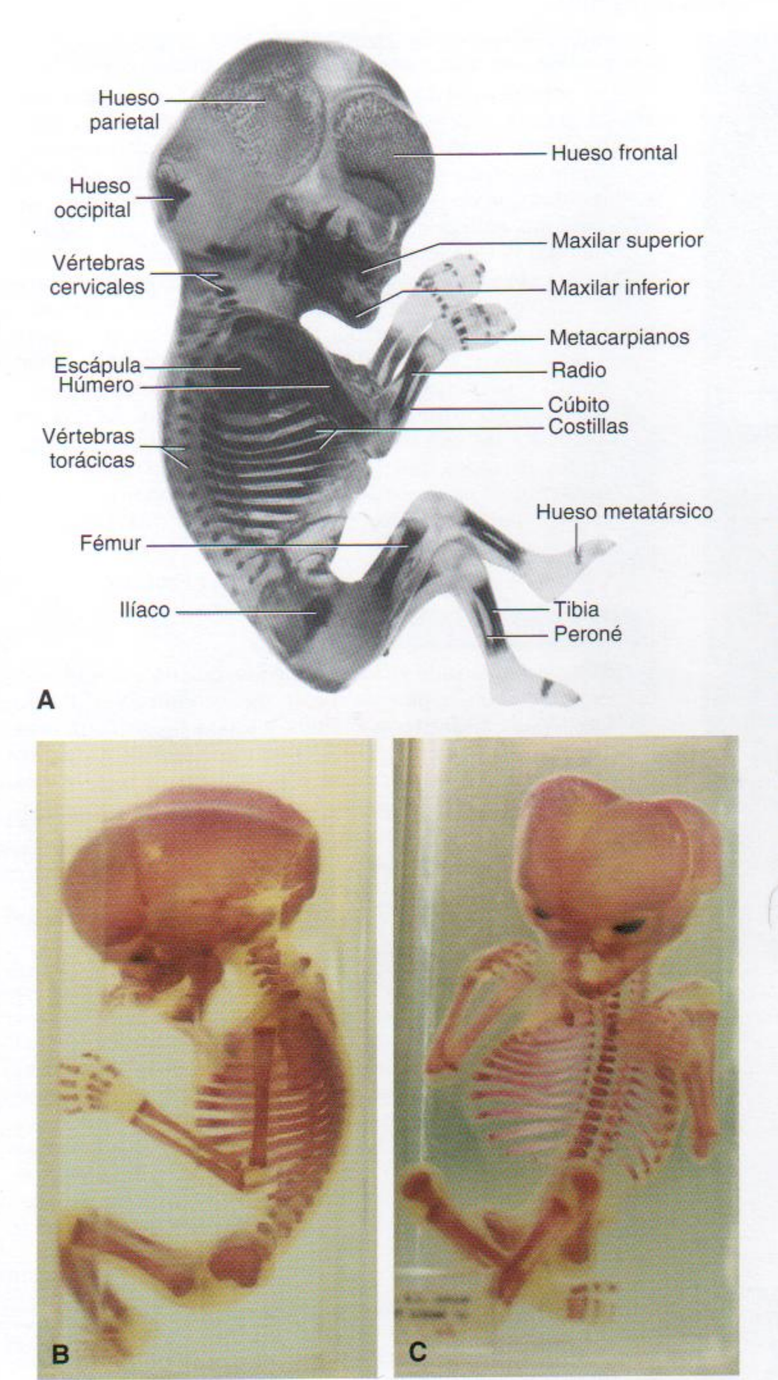


Figura 15 - 15. Fetos humanos teñidos con alizarina y lavados. *A,* Feto de 12 semanas. Obsérvese el grado de progresión de la osificación a partir de los centros de osificación primarios, que es endocondral en las partes apendicular y axial del esqueleto, salvo en la mayoría de los huesos del cráneo (es decir, los que constituyen la bóveda craneal). Obsérvese que el carpo y el tarso son totalmente cartilaginosos en esta etapa, al igual que las epífisis de todos los huesos largos. *B* y *C,* Fetos de 16 semanas. El grado de osificación del cráneo y huesos de las extremidades ha avanzado en mayor medida. Obsérvese la hendidura facial unilateral grave. Durante el procesamiento, se extrajeron las vísceras del feto y se retiró el encéfalo con una aguja de diámetro delgado introducida por la fontanela posterior. La bóveda craneal aparece colapsada. (*A,* Cortesía del Dr. Gary Geddes, Lake Oswego, OR. EE.UU. *B* y *C,* Cortesía del Dr. R. L. Jordan, Department of Anatomical Sciences, St. George's University School of Medicine, Grenada, West Indies.)

se puede observar en la proximidad de la futura diáfisis, que constituye el centro de osificación primario. Los centros primarios aparecen en momentos distintos en diferentes huesos, pero la mayoría de ellos lo hace entre las semanas séptima y duodécima del desarrollo. Casi todos los centros de osificación primarios están presentes al nacimiento. La parte de hueso que se osifica a partir de un centro primario es su **diáfisis.**

Los centros de osificación secundarios de los huesos de la rodilla se forman en primer lugar. Los centros del extremo distal del fémur y proximal de la tibia suelen aparecer durante el último mes de vida intrauterina (34 a 38 semanas después de la fecundación). Por consiguiente, suelen estar presentes al nacer; sin embargo, la mayor parte de los centros de osificación secundarios aparecen después del nacimiento. La parte del hueso osificada a partir de un centro secundario se denomina **epífisis.** El hueso formado a partir del centro primario de las diáfisis no se fusiona con el originado por los centros secundarios de las epífisis hasta que el hueso ha alcanzado su longitud adulta. Este retraso permite que continúe el alargamiento del hueso hasta adquirir su tamaño final. Durante el crecimiento óseo, una placa de cartílago conocida como **placa (de cartílago) epifisaria** se sitúa entre la diáfisis y la epífisis (véase Figura 15-5). Esta placa epifisaria (placa de crecimiento) es sustituida finalmente por el desarrollo de hueso en cada uno de sus lados, diafisario y epifisario. Cuando esto ocurre, se interrumpe el crecimiento del hueso.



Figura 15 - 16. Radiografía del sistema esquelético de un niño de dos años de edad aquejado de acondroplasia. Obsérvese el acortamiento del húmero y fémur con metáfisis apolilladas. (Cortesía del Dr. Prem S. Sahni, Department of Radiology, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

Edad ósea

La edad ósea constituye un índice bueno de maduración general. La determinación del número, tamaño y fusión de los centros epifisarios mediante radiografías es un método utilizado frecuentemente. El radiólogo determina la edad ósea de una persona al valorar los centros de osificación por medio de dos criterios:

- La aparición de material calcificado en la diáfisis o epífisis es específica para cada diáfisis y epífisis, así como para cada hueso y sexo.
- La desaparición de la línea oscura que representa la placa de cartílago epifisario indica que la epífisis se ha unido a la diáfisis.

La fusión de los centros epifisarios, que ocurre en momentos específicos para cada epífisis, se produce entre uno y dos años antes en las mujeres que en los varones. Actualmente se utiliza la ecografía a tiempo real para la evaluación y medición de los huesos fetales, así como para determinar la edad de fecundación.

Malformaciones esqueléticas generalizadas

La **acondroplasia** es la causa más común de **enanismo** o estatura baja (véase Capítulo 8) y ocurre aproximadamente en uno de cada 15.000 nacimientos. Las extremidades están curvadas y son cortas (Figura 15-16) debido a la alteración de la osificación endocondral en las placas de cartílago epifisario, especialmente de los huesos largos, durante la vida fetal. El tronco suele ser corto y la cabeza es alargada con frente abultada y nariz «aplanada» (puente nasal plano). *La acondroplasia es un trastorno autosómico dominante* y alrededor del 80% de los casos se debe a mutaciones nuevas; la tasa aumenta al hacerlo la edad paterna. La **displasia tanatofórica** constituye el tipo más frecuente de *displasia esquelética mortal.* Ocurre en alrededor de uno de cada 20.000 nacimientos y los lactantes afectados mueren en pocos minutos o días por una insuficiencia respiratoria. Este trastorno mortal se relaciona con mutaciones del receptor del factor de crecimiento fibroblástico 3 (FGFR3).

Hiperpituitarismo

El hiperpituitarismo infantil congénito, que hace que el niño crezca con una rapidez anómala, es poco frecuente. Puede dar lugar a **gigantismo** (altura y proporciones corporales excesivas) o *acromegalia* en el adulto (crecimiento de las partes blandas, órganos viscerales y huesos de cara, manos y pies). En la **acromegalia,** los centros epifisarios y diafisarios de los huesos largos se fusionan, evitando la elongación de los huesos. Ambas anomalías se deben a una secreción excesiva de hormona del crecimiento.

Hipotiroidismo y cretinismo

La deficiencia grave de la producción de hormona tiroidea fetal origina cretinismo, un trastorno caracterizado por el retraso del crecimiento, deficiencia mental, anomalías esqueléticas y trastornos auditivos y neurológicos. El retraso del crecimiento hace que la edad del hueso parezca inferior a la cronológica. El cretinismo es muy poco frecuente, salvo en regiones en las que hay escasez de yodo en el suelo y el agua. La agenesia de la glándula tiroides también comporta cretinismo.

Resumen del sistema esquelético

El sistema esquelético se desarrolla a partir del mesénquima derivado del mesodermo y de la cresta neural. En la mayoría de los huesos, como los huesos largos de las extremidades, el mesénquima condensado sufre un proceso de condrificación y forma modelos óseos de cartílago. A finales del período embrionario aparecen en ellos centros de osificación y los huesos se osifican posteriormente mediante **osificación endocondral.** Algunos huesos, como los huesos planos del cráneo, se desarrollan por **osificación intramembranosa.** La columna vertebral y las costillas se originan a partir de células mesenquimales provenientes de los esclerotomos de los somitas. Cada vértebra se forma por fusión de una condensación de la mitad caudal de un par de **esclerotomos** con la mitad craneal del par de esclerotomos subyacentes.

El **cráneo** en desarrollo está compuesto por un neurocráneo y un viscerocráneo, cada uno de los cuales posee componentes membranosos y cartilaginosos. El neurocrá-

neo se convierte en la **bóveda craneal,** una envoltura protectora del encéfalo. El viscerocráneo da lugar al esqueleto de la cara. El **esqueleto apendicular** se desarrolla por osificación endocondral de los modelos óseos de cartílago, que se forman a partir de mesénquima de las extremidades en desarrollo. Las **articulaciones** se clasifican de la manera siguiente:

- articulaciones fibrosas
- articulaciones cartilaginosas
- articulaciones sinoviales

Se desarrollan a partir del mesénquima interzonal situado entre los primordios de los huesos. En una articulación fibrosa, el mesénquima intermedio se diferencia en tejido conjuntivo fibroso denso. En una articulación cartilaginosa, el mesénquima que se halla entre los huesos da lugar a cartílago. En una articulación sinovial, se forma una *cavidad sinovial* dentro del mesénquima intermedio por degradación de las células. Asimismo, el mesénquima da lugar a la membrana sinovial, al ligamento capsular y a otros ligamentos de la articulación.

A pesar de que existen numerosos tipos de anomalías esqueléticas, la mayoría de ellas, con excepción de la espina bífida oculta y las costillas accesorias, son poco frecuentes.

Problemas con orientación clínica

Caso 15-1

Un lactante recién nacido presentaba una lesión en la parte baja de la espalda; se consideró que se trataba de una anomalía del arco vertebral.

- ¿Cuál es la anomalía congénita más frecuente de la columna vertebral?
- ¿Dónde suele encontrarse el defecto?
- ¿Suele causar síntomas esta anomalía congénita (p. ej.. problemas de espalda)?

Caso 15-2

Una niña pequeña presentaba dolor en una extremidad superior que empeoraba cuando levantaba objetos pesados. Después de un examen radiológico, el médico comentó a sus padres que tenía una costilla rudimentaria en el cuello.

- En algunas ocasiones aparecen costillas rudimentarias que se relacionan con la séptima vértebra cervical y la primera vértebra lumbar. ¿Tienen importancia clínica estas costillas accesorias?
- ¿Cuál es el fundamento embriológico de las costillas accesorias?

Caso 15-3

Se informó a la madre de una niña con una «columna encorvada» que su hija padecía escoliosis.

- ¿Qué anomalía vertebral puede producir escoliosis?
- Defina este trastorno.
- ¿Cuál es el fundamento embriológico de la anomalía vertebral?

Caso 15-4

La cabeza de un niño era delgada y alargada. Su madre estaba preocupada porque pudiera padecer retraso mental en el futuro.

- ¿Qué significa el término craneosinóstosis?
- ¿Qué consecuencias tiene esta anomalía del desarrollo?
- Aporte un ejemplo frecuente y descríbalo.

Caso 15-5

Un niño presentaba características del síndrome de Klippel-Feil.

- ¿Cuáles son las principales características de este trastorno?
- ¿Qué anomalías vertebrales suelen aparecer?

El análisis de estos problemas aparece al final del libro.

Bibliografía y lecturas recomendadas

Alvarez J, Horton J, Sohn P, et al: The perichondrium plays an important role in mediating the effects of TGF-1β on endochondral bone formation. *Dev Dyn 221*:311, 2001.

Brooks CGD, de Vries BBA: Skeletal dysplasias. *Arch Dis Child 79*:285, 1998.

Budorick NE: The fetal musculoskeletal system. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Chen C, Chern S, Shih J, et al: Prenatal diagnosis and genetic analysis of type I and type II thanatophoric dysplasia. *Prenat Diagn 21*:89, 2001.

Cohen Jr MM, MacLean RE (eds): *Craniosynostosis: Diagnosis, Evaluation, and Management*, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 2000.

Erlebacher A, Filvaroff EH, Gitelman SE, et al: Toward a molecular understanding of skeletal development. *Cell 80*:371, 1995.

Gartner LP, Hiatt JL: *Color Textbook of Histology*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001.

Hall BK, Miyake T: All for one and one for all: condensation and the initiation of skeletal development. *BioEssays 22*:138, 2000.

Long F, Schipani E, Asahara H, et al: The CREB family of activators is required for endochondral bone development. *Development 128*:541, 2001.

Mahony BS: Ultrasound evaluation of the fetal musculoskeletal system. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Malas MA, Sulak O: Measurements of the anterior fontanelle during the fetal period. *J Obstet Gynecol 20*:601, 2000.

Marsh J: Set down in bone. *BioEssays 22*:402, 2000.

Mavrogiannis LA, Antonopoulo I, Baxora A, et al: Haploinsufficiency of the human homeobox gene ALX4 causes skull ossification defect. *Nat Genet 27*:17, 2001.

Monsoro-Burg AH, Le Douarin N: Aspects moleculaires de la chondrogenese vertebrale. *J Soc Biol 193*:263, 1999.

Moore KL, Dalley AF: *Clinically Oriented Anatomy*, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999.

Müller F, O'Rahilly R: The human chondrocranium at the end of the embryonic period, proper, with particular reference to the nervous system. *Am J Anat 159*:33, 1980.

Muragaki Y, Mundlos S, Upton J, Oslen BR: Altered growth and branching patterns in synpolydactyly caused by mutations in Hoxd-13. *Science 272*:548, 1996.

Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF: *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. Philadelphia, WB Saunders, 2001.

O'Rahilly R, Müller F, Meyer DB: The human vertebral column at the end of the embryonic period proper. 3. The thoracolumbar region. *J Anat 168*:81, 1990a.

O'Rahilly R, Müller F, Meyer DB: The human vertebral column at the end of the embryonic period proper. 4. The thoracolumbar region. *J Anat 168*:95, 1990b.

Robicsek F: Surgical treatment of pectus excavatum. *Chest Surg Clin NA 10*:277, 2000.

Sadler TW: Embryology of the sternum. *Chest Surg Clin NA 10*:237, 2000.

Sarwark JF: Spina bifida. *Pediatr Clin North Am 43*:1151, 1996.

Slack J: *Essential Developmental Biology*. Oxford, Blackwell Science, 2001.

Sperber GH: *Craniofacial Development*. Hamilton, BC Decker, 2001.

Wagner EF, Karsenty G: Genetic control of skeletal development. *Curr Opin Gen Dev 11*:527, 2001.

White TD: *Human Osteology*, 2nd ed. San Diego, Academic Press, 2000.

Wilkie AO, Tang Z, Elanko N, et al: Functional haploinsufficiency of the human homeobox gene MSX2 causes defects in skull ossification. *Nat Genet 27*:17, 2001.

16

El sistema muscular

El sistema muscular se desarrolla a partir del **mesodermo,** salvo los músculos del iris, que lo hacen a partir del **neuroectodermo.** Los mioblastos, las células musculares embrionarias, derivan del mesénquima (tejido conjuntivo embrionario). MyoD, un miembro de la familia de los factores de regulación miógenos (FRM), activa la transcripción de genes específicos del músculo y se considera un importante gen regulador para la inducción de la diferenciación miógena. La inducción de la miogenia en las células mesenquimatosas por MyoD depende de su grado de diferenciación. Gran parte del mesénquima de la cabeza procede de la **cresta neural** (véanse Capítulos 4 y 5), especialmente los tejidos derivados de los arcos faríngeos (véase Capítulo 10); sin embargo, el mesénquima original de los arcos da lugar a la musculatura de la cara y el cuello (véase Tabla 10-1).

Desarrollo del músculo esquelético

Los mioblastos que componen los músculos esqueléticos del tronco proceden del mesodermo de las regiones del miotomo de los somitas (Figura 16-1; véase Figura 15-1). Los músculos de las extremidades se desarrollan a partir de células precursoras miógenas en las yemas de las extremidades. Los estudios muestran que estas células se originan en el dermomiotomo ventral de los somitas como respuesta a *señales moleculares* procedentes de los tejidos cercanos (Figura 16-2). Las células precursoras miógenas migran hacia las yemas de las extremidades, donde sufren una transformación epiteliomesenquimatosa. La primera indicación de la **miogenia** (formación de músculo) es el alargamiento de los núcleos y cuerpos celulares de las células mesenquimatosas a medida que se diferencian en **mioblastos.** En poco tiempo, estas células musculares primitivas se fusionan y forman estructuras cilíndricas alargadas multinucleadas, los **miotubos.** A nivel molecular, estos fenómenos son precedidos por la activación génica y la expresión de la familia MyoD de factores de transcripción hélice-asa-hélice básicos (MyoD, miogenina, Myf-5 y MRF4) en las células miógenas precursoras. Se ha sugerido que las moléculas de señalización del tubo neural ventral (Shh), notocorda (Shh), tubo neural dorsal (Wnts, BMP-4) y el ectodermo suprayacente (Wnts, BMP-4) regulan el inicio de la miogenia y la inducción del miotomo (Figura 16-3).

El crecimiento muscular que se produce a lo largo del desarrollo es consecuencia de la fusión de mioblastos y miotubos. En el citoplasma de los miotubos aparecen **miofilamentos** durante o tras la fusión de los mioblastos. Enseguida se forman miofibrillas y otros orgánulos característicos de las células del músculo estriado. Las células musculares se suelen denominar **fibras musculares,** porque son largas y estrechas. Conforme se diferencian, los miotubos se revisten de láminas externas que los separan del tejido conjuntivo circundante. Los fibroblastos producen el perimisio y el epimisio de la vaina fibrosa; el endomisio está compuesto por la lámina externa, derivada de la fibra muscular, y por fibras reticulares. La mayor parte del músculo esquelético se desarrolla antes del nacimiento y casi todos los restantes lo hacen a finales del primer año. El crecimiento de un músculo tras el primer año se debe al aumento de diámetro de las fibras por formación de más miofilamentos. La longitud y anchura de los músculos aumenta para poder crecer con el esqueleto. Su tamaño final depende de la cantidad de ejercicio realizada. No se mantienen todas las fibras musculares embrionarias, ya que muchas de ellas no logran establecerse como unidades necesarias del músculo y degeneran en poco tiempo.

Miotomos

Cada miotomo típico de un somita se divide en una *división epiaxial* dorsal y una *división hipoaxial* ventral (véase Figura 16-1*B*). Asimismo, cada **nervio raquídeo** en desarrollo se divide y envía una rama a cada división, la **rama primaria dorsal** inerva la división epiaxial y la **rama primaria ventral** inerva la hipoaxial. Algunos músculos, como los intercostales, conservan su organización segmentaria igual que los somitas, pero la mayoría de los mioblastos se alejan del miotomo y forman músculos no segmentados.

Los estudios de manipulación genética llevados a cabo en embriones de ratón sugieren que MyoD y Myf-5 son esenciales para el desarrollo de los músculos hipoaxiales y epiaxiales, respectivamente. Ambos genes participan en la formación de los músculos abdominales e intercostales.

Derivados de las divisiones epiaxiales de los miotomos

Los mioblastos de estas divisiones de los miotomos forman los músculos extensores del cuello y la columna vertebral (Figura 16-4). Los músculos extensores embrionarios procedentes de los miotomos sacro y coccígeo degeneran; sus derivados adultos son los ligamentos sacrococcígeos dorsales.

Derivados de las divisiones hipoaxiales de los miotomos

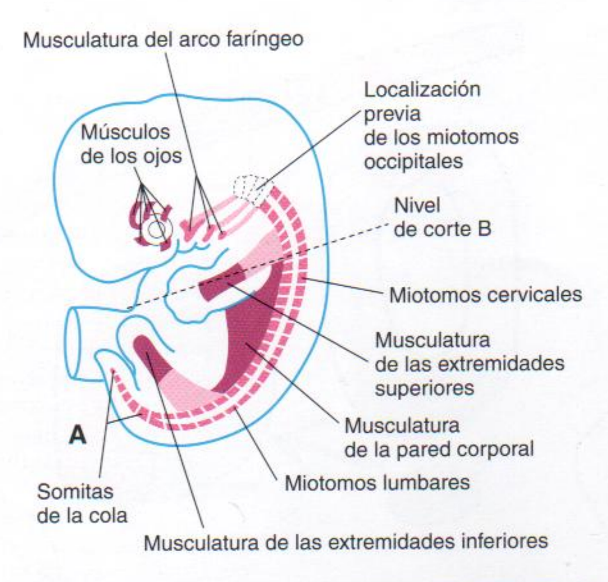
Los mioblastos correspondientes a estas divisiones de los miotomos cervicales dan lugar a los músculos escalenos, prevertebrales, geniohioideo e infrahioideo (véase Figura 16-4). Los miotomos torácicos forman los músculos flexores lateral y ventral de la columna vertebral, mientras que los miotomos lumbares originan el cuadrado lumbar. Los miotomos sacrococcígeos constituyen los músculos del diafragma pélvico y, probablemente, los estriados del ano y órganos sexuales.

Músculos de los arcos faríngeos

En el Capítulo 10 se describe la migración de mioblastos desde los arcos faríngeos para formar los músculos de la masticación, expresión facial, faringe y laringe. Estos músculos reciben su inervación de los nervios de los arcos faríngeos.

Músculos oculares

No se conoce con exactitud el origen de los músculos extrínsecos del ojo, aunque se cree que podrían proceder de células mesenquimales cercanas a la placa procordal (véanse Figuras 16-1 y 16-4). Se piensa que el mesodermo de esta zona da lugar a tres *miotomos preóticos*. Los mioblastos se diferencian a partir de células mesenquimales derivadas de estos miotomos. Los grupos de mioblastos, cada uno de los cuales es inervado por su propio nervio (PC III, OPC IV o PC VI), forman los músculos extrínsecos del ojo.



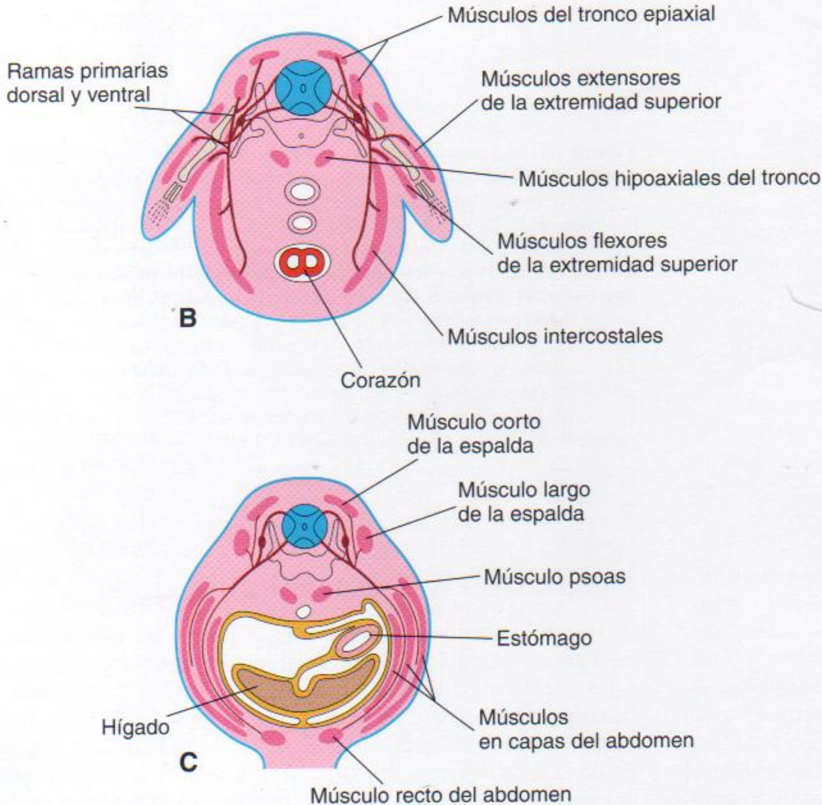


Figura 16 - 1. *A,* Esquema de un embrión (aproximadamente 41 días) que muestra los miotomas y el sistema muscular en desarrollo. *B,* Corte transversal del embrión que ilustra los derivados epiaxial e hipoaxial de un miotoma. *C,* Corte similar de un embrión de siete semanas que muestra las capas musculares formadas a partir del miotoma.

Músculos de la lengua

En un principio existen cuatro *miotomos occipitales (postóticos),* el primero de los cuales desaparece. Los mioblastos de los miotomos restantes forman los músculos de la lengua, que son inervados por el nervio hipogloso (PC XII).

Músculos de las extremidades

La musculatura de las extremidades se desarrolla a partir de células miógenas **(mioblastos)** que rodean a los huesos en desarrollo (véase Figura 16-1). Los estudios de injertos y manipulación genética realizados en pájaros y mamíferos han demostrado que las células miógenas precursoras de las yemas de las extremidades proceden de los somitas. Estas células se localizan primero en la parte ventral del dermomiotomo y su naturaleza es epitelial (véase Figura 15-1*D*). Tras la transformación mesenquimatosa-epitelial, las células migran hacia el primordio de la extremidad. Ciertas *señales moleculares* del tubo neural y la notocorda inducen Pax-3 y Myf-5 en los somitas. Pax-3 regula la expresión en la yema de la extremidad de c-met, un factor de crecimiento peptídico migratorio, que regula la migración de las células miógenas precursoras.

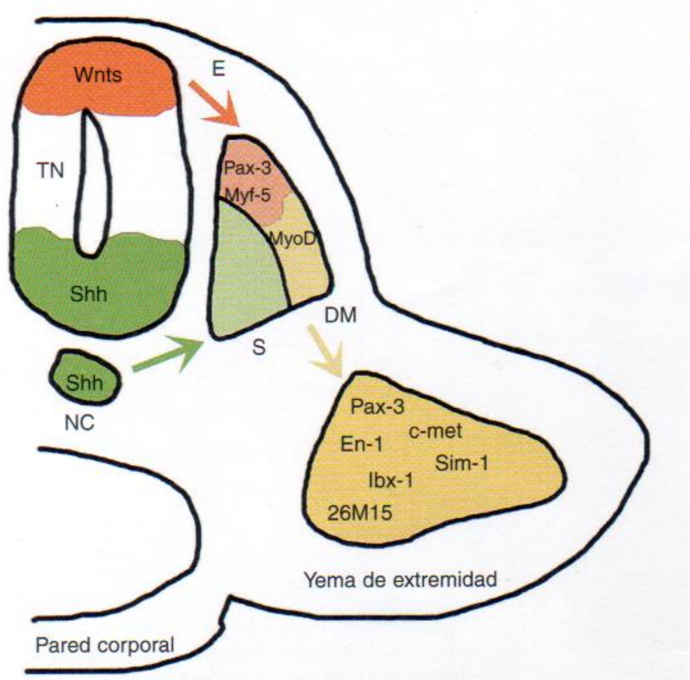


Figura 16 - 2. Modelo de interacciones moleculares durante la miogenia. Shh y Wnts, producidos por el tubo neural (TN) y la notocorda (NC), inducen Pax-3 y Myf-5 en los somitas. Cualquiera de ellos puede activar el inicio de la transcripción de MyoD y miogenia. El ectodermo (E) de superficie es también capaz de inducir Myf-5 y MyoD. Además, Pax-3 regula la expresión de c-met, necesaria para la capacidad de migración de las células precursoras miógenas, que también expresan: En-1, Sim-1, Ibx-1 y 26M15 (DM, dermomiotomo; S, esclerotomo). (Tomado de Kablar B, Rudnicki MA: Skeletal muscle development in the mouse embryo. *Histol Histopathol* 15:649, 2000.)

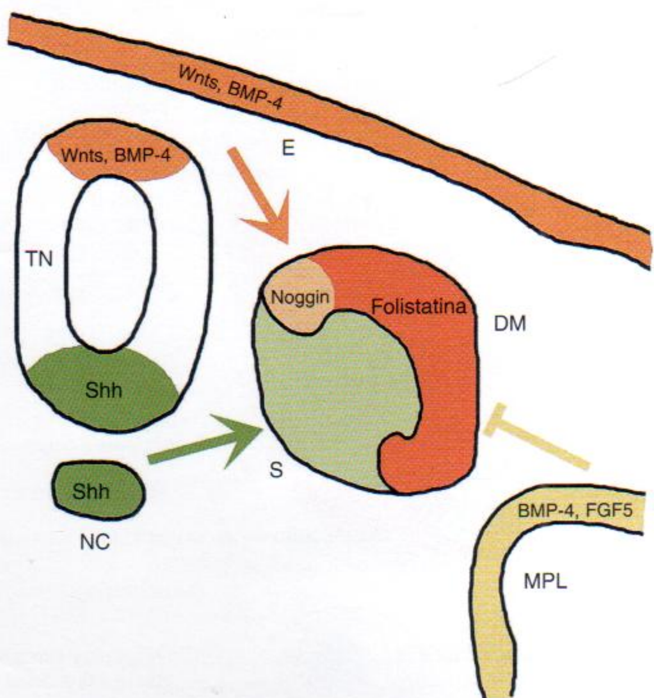


Figura 16 - 3. Estructuras embrionarias y miogenia. El concepto actual sugiere que el tubo neural (TN) dorsal y el ectodermo (E) no neural suprayacente son fuentes de moléculas de señalización que pertenecen a la familia de las proteínas secretadas Wnt y BMP-4, mientras que la notocorda (NC) y el tubo neural ventral (verde) son fuentes de Shh, efectuando una regulación positiva del inicio de la miogenia y la inducción del miotomo. Por el contrario, el mesodermo de la placa lateral (MPL) produce BMP-4 y FGF5, que regulan negativamente la diferenciación terminal muscular en la parte lateral de linaje miotómico. La respuesta a la señal BMP-4 podría estar mediada por sus proteínas de unión noggin y folistatina (DM, dermomiotomo; S, esclerotomo). (Tomado de Kablar B, Rudnicki MA: Skeletal muscle development in the mouse embryo. *Histol Histopathol* 15:649, 2000.)

Desarrollo del músculo liso

Las fibras de músculo liso se diferencian a partir del mesénquima esplácnico que rodea al endotelio del intestino primitivo y sus derivados (véase Figura 15-1). El músculo liso de las paredes de numerosos vasos sanguíneos y linfáticos surge del mesodermo somático. Se piensa que los músculos del iris (esfínter y dilatador de las pupilas) y las células mioepiteliales de las glándulas mamarias y sudoríparas derivan de células mesenquimales procedentes del ectodermo. El primer signo de la diferenciación de músculo liso es el desarrollo de núcleos alargados en los mioblastos fusiformes. Durante las primeras fases del desarrollo continúa la diferenciación de nuevos mioblastos a partir de células mesenquimales, pero no se fusionan y siguen siendo mononucleados. Durante etapas posteriores del desarrollo, la división de los mioblastos existentes sustituye gradualmente a la diferenciación de nuevos mioblastos en la producción de nuevo tejido muscular liso. A medida que las células musculares se diferencian, aparecen elementos contráctiles filamentosos pero no sarcoméricos en su citoplasma, y la superficie externa de cada célula adquiere una lámina externa circundante. Conforme se desarrollan las fibras musculares lisas en láminas o haces, reciben inervación autónoma; los fibroblastos y las células musculares sintetizan y depositan fibras colágenas, elásticas y reticulares.

Desarrollo del músculo cardíaco

El músculo cardíaco se desarrolla a partir del mesodermo esplácnico lateral, que da lugar al mesénquima que rodea al tubo cardíaco en desarrollo (véase Capítulo 14). Los **mioblastos cardíacos** se diferencian a partir del miocardio primitivo. Es posible reconocer el músculo del corazón a partir de la cuarta semana y es probable que se desarrolle por la expresión de genes cardíacos específicos. Los estudios de inmunohistoquímica han revelado una distribución espacial de antígenos «específicos de tejido» (isoformas de miosina de cadena pesada) en el corazón embrionario entre la cuarta y la octava semanas del desarrollo. Las **fibras musculares cardíacas** surgen por diferenciación y crecimiento de células individuales, a diferencia de las fibras musculares esqueléticas estriadas, que lo hacen por fusión celular. El crecimiento de las fibras del músculo cardíaco se debe a la formación de nuevos **miofilamentos.** Los mioblastos se unen entre sí igual que en el músculo esquelético en desarrollo, pero las membranas celulares participantes no se desintegran; estas áreas de adhesión dan lugar a **discos intercalares.** Hacia el final del período embrionario se desarrollan haces especiales de células musculares con un número relativamente pequeño de miofibrillas y diámetros relativamente mayores que las fibras típicas del músculo

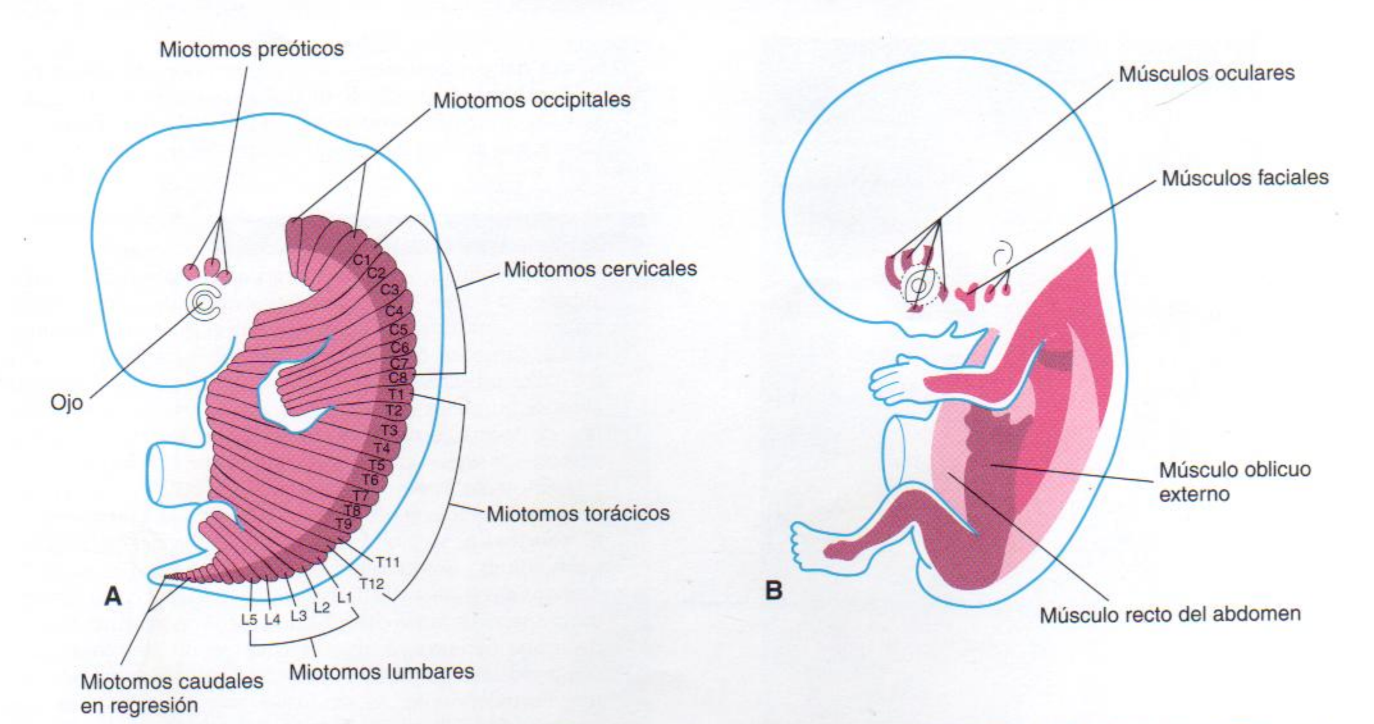


Figura 16 - 4. Dibujos del sistema muscular en desarrollo. *A,* Embrión de seis semanas que muestra las regiones de los miotomos de los somitas, que dan lugar a la mayor parte de los músculos esqueléticos. *B,* Embrión de ocho semanas que muestra la musculatura del tronco y extremidades en desarrollo.



Figura 16 - 5. Fotografía del tórax de un lactante con ausencia congénita del músculo pectoral mayor izquierdo. Obsérvese la ausencia del pliegue axilar anterior a la izquierda, así como la posición baja del pezón izquierdo. (Tomado de Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM [eds.]: *Nelson Textbook of Pediatrics,* 15.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1996.)

cardíaco. Estas células musculares cardíacas atípicas, las **fibras de Purkinje,** forman el sistema de conducción del corazón (véase Capítulo 14).

Anomalías musculares

La ausencia de uno o más músculos esqueléticos es más común de lo que se suele reconocer. Por lo general, solamente falta un músculo de un lado del cuerpo, o bien no se desarrolla una parte del músculo. A veces puede(n) estar ausente(s) el mismo músculo o músculos en ambos lados del

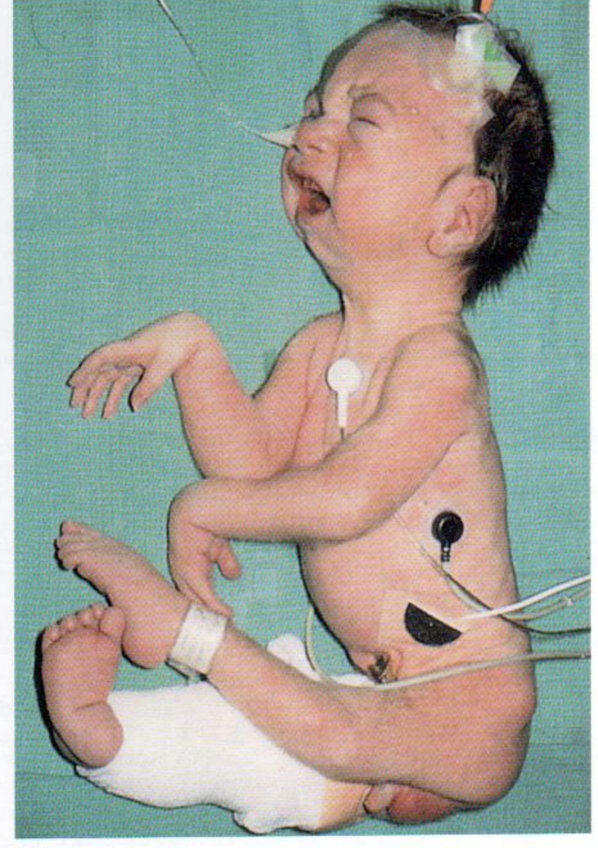


Figura 16 - 6. Recién nacido con múltiples contracturas articulares: artrogriposis. (Cortesía del Dr. A. E. Chudley, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital and University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)



Figura 16 - 7. Fotografía de la cabeza y el cuello de un niño de 12 años de edad con tortícolis congénita («cuello rígido»). El acortamiento del músculo esternocleidomastoideo derecho ha originado la inclinación de la cabeza hacia la derecha y la rotación de la mandíbula hacia la izquierda. También aparece un desarrollo asimétrico de la cara y el cráneo. (Tomado de Behrman RE, Vaughan III VC: *Nelson Textbook of Pediatrics,* 13.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1987.)

organismo. Cualquier músculo del cuerpo puede faltar en algunas ocasiones; como ejemplos frecuentes encontramos la cabeza esternocostal del pectoral mayor (Figura 16-5), los músculos palmar mayor, trapecio, serrato anterior y cuadrado femoral. La ausencia del pectoral mayor, con frecuencia de su porción esternal, se asocia habitualmente a sindactilia (fusión de los dedos). Estas anomalías forman parte del *síndrome de Poland.* La falta de este músculo se relaciona en algunos casos con la ausencia de la glándula mamaria o hipoplasia del pezón.

En ciertos casos raros, la falta de desarrollo muscular normal puede ser amplia, comportando inmovilidad de muchas articulaciones, en el proceso denominado **artrogriposis múltiple congénita** (Figura 16-6). Las personas que padecen este trastorno tienen rigidez congénita de una o más articulaciones acompañadas de hipoplasia de los músculos asociados. Las causas de esta anomalía incluyen enfermedades tanto neurogénicas como miopáticas primarias. Los músculos afectados se sustituyen parcial o totalmente por tejido adiposo y fibroso.

Algunas anomalías musculares originan dificultades respiratorias, como la **ausencia congénita del diafragma,** que se suele asociar a una expansión incompleta de los pulmones o de una porción de un pulmón **(atelectasia pulmonar)** y neumonía. La ausencia de músculos de la pared abdominal anterior puede estar relacionada con anomalías gastrointestinales y genitourinarias graves, como por ejemplo extrofia de la vejiga (véase Capítulo 13). En ocasiones, los individuos con ausencia congénita de un músculo presentan **distrofia muscular** en etapas posteriores de la vida. La asociación más frecuente es entre la ausencia congénita del pectoral mayor y la forma fasciocapulohumeral de Landouzy-Dejerine de distrofia muscular. Tanto el desarrollo muscular como la reparación muscular dependen de la expresión de genes reguladores del músculo.

Variaciones de los músculos

Todos los músculos pueden sufrir una cierta variación, pero algunos lo hacen con mayor frecuencia que otros. Ciertos músculos constituyen vestigios desde el punto de vista funcional, como los del oído externo y cuero cabelludo. Otros músculos presentes en otros primates tan sólo aparecen en algunos humanos (p. ej., el músculo esternal). Las variaciones de forma, posición e inserción de los músculos son comunes y suelen carecer de importancia funcional.

El músculo esternocleidomastoideo (ECM) se lesiona en ocasiones durante el nacimiento, lo que origina una **tortícolis congénita.** Se produce rotación e inclinación de la cabeza por la fibrosis y acortamiento del ECM en un lado (Figura 16-7). Algunos casos de tortícolis («cuello tieso») son consecuencia del desgarro de fibras del ECM durante el nacimiento. Se produce una hemorragia intramuscular en un área localizada, causando una pequeña tumefacción denominada *hematoma.* Posteriormente, se desarrolla una masa por necrosis (muerte) de las fibras musculares y fibrosis (formación de tejido fibroso). Después se produce un acortamiento del músculo que comporta la inclinación lateral de la cabeza hacia el lado afectado y una ligera separación de la cabeza del lado del músculo corto. A pesar de que habitualmente se considera que la tortícolis congénita depende de un traumatismo sufrido en el proceso de nacimiento, este trastorno se ha observado también en recién nacidos mediante cesárea, lo que sugiere que, en algunos casos, existen otras causas.

Músculos accesorios

En ciertos casos se desarrollan músculos accesorios y algunos de ellos poseen importancia clínica. Por ejemplo, aparece un músculo sóleo accesorio en un 6% de la población. Se ha sugerido que el primordio de este músculo sufre una división temprana y da lugar a un sóleo accesorio.

Resumen del sistema muscular

El músculo esquelético procede de las regiones de los miotomos de los somitas. Algunos músculos de la cabeza y el cuello derivan del mesodermo de los arcos faríngeos. Los músculos de las extremidades se desarrollan a partir de células precursoras miógenas que provienen de los somitas. El músculo cardíaco y la mayor parte del músculo liso se forman a partir del mesodermo esplácnico lateral. Es frecuente la ausencia o variación de algunos músculos y suele tener consecuencias poco relevantes.

Problemas con orientación clínica

Caso 16-1

Un lactante acudió a consulta por ausencia del pliegue axilar anterior izquierdo. Además, el pezón del mismo lado era mucho más bajo de lo habitual.

- ¿La ausencia de qué músculo produjo probablemente estas raras alteraciones?

- ¿Qué síndrome sospecharía?
- ¿Qué características buscaría?
- ¿Sería probable que el niño sufriera alguna incapacidad si la ausencia de este músculo fuera la única anomalía presente?

Caso 16-2

Una estudiante de medicina se preocupó cuando se enteró de que solamente tenía un músculo palmar mayor.

- ¿Es común este caso?
- ¿Cuál es su frecuencia?
- ¿Comporta alguna incapacidad la ausencia de este músculo?

Caso 16-3

Los padres de una niña de cuatro años de edad observaron que siempre mantenía la cabeza ligeramente inclinada hacia el lado derecho y que uno de los músculos del cuello era más prominente que los demás. Los antecedentes clínicos revelaron que había nacido de nalgas con presentación glútea.

- ¿Qué músculo es el más llamativo?
- ¿Tiraba de la cabeza hacia el lado derecho? ¿Cómo se llama esta deformación?
- ¿Qué produjo probablemente el acortamiento del músculo que dio lugar a este trastorno?

Caso 16-4

Un recién nacido presentó una anomalía de la pared abdominal. La falta de desarrollo de músculo estriado en el plano medio de la pared anterior del abdomen se asociaba a una anomalía congénita grave del aparato urinario.

- ¿Cómo se denomina esta anomalía?
- ¿Cuál es el posible fundamento embriológico de la falta de formación del músculo en este paciente?

El análisis de estos problemas aparece al final del libro.

Bibliografía y lecturas recomendadas

Arnold HH, Braun T: Genetics of muscle determination and development. *Curr Top Dev Biol 48*:129, 2000.

Birchmeier C, Brohmann H: Genes that control the development of migrating muscle precursor cells. *Curr Opin Cell Biology 12*:725, 2000.

Brand-Saberi B, Müller TS, Wilting J, et al: Scatter factor/hepatocyte growth factor (SG/HGF) induces emigration of myogenic cells at interlimb level in vivo. *Dev Biol 179*:303, 1996.

Buckingham M: Skeletal muscle formation in vertebrates. *Curr Opin Genet Dev 11*:440, 2001.

Budorick NE: The fetal musculoskeletal system. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Chen SL, Dowhan DH, Hosking BM, et al: The steroid receptor coactivator, Grip-1, is necessary for MEF-2C-dependent gene expression and skeletal muscle differentiation. *Gene Dev 14*:3365, 2000.

Cheng JCY, Tang SP, Chen MWN, et al: The clinical presentation and outcome of treatment of congenital muscular torticollis in infants — a study of 1,086 cases. *J Pediatr Surg 35*:1091, 2000.

Dubowitz V: *Muscle Disorders in Childhood*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995.

Friday BB, Horsley V, Pavlath GK: Calcineurin activity is required for the initiation of skeletal muscle differentiation. *J Cell Biol 149*:657, 2000.

Gasser RF: The development of the facial muscle in man. *Am J Anat 120*:357, 1967.

Jones KJ, North KN: Recent advances in diagnosis of the childhood muscular dystrophies. *J Paediatr Child Health 33*:195, 1997.

Kablar B, Krastel K, Ying C, et al: Myogenic determination occurs independently in somites and limb buds. *Dev Biol 206*:219, 1999.

Kablar B, Rudnicki MA: Skeletal muscle development in the mouse embryo. *Histol Histopathol 15*:649, 2000.

Moore KL, Dalley AF: *Clinically Oriented Anatomy*, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999.

Kong J, Anderson JE: Dynamic restoration of dystrophin to dystrophin-deficient myotubes. *Muscle Nerve 24*:77, 2001.

Noden DM: Vertebrate craniofacial development — the relation between ontogenetic process and morphological outcome. *Brain Behav Evol 38*:190, 1991.

O'Rahilly R, Gardner E: The timing and sequence of events in the development of the limbs of the human embryo. *Anat Embryol 148*:1, 1975.

Olguin H, Brandan E: Expression and localization of proteoglycans during limb myogenic activation. *Dev Dyn 221*:106, 2001.

Ordahl CP, Williams BA, Denetclaw W: Determination and morphogenesis in myogenic progenitor cells: an experimental embryological approach. *Curr Top Dev Biol 48 (3)*:19, 2000.

Perry RL, Rudnick MA: Molecular mechanisms regulating myogenic determination and differentiation. *Front Biosci 5*:D750, 2000.

Sabourin LA, Rudnicki MA: The molecular regulation of myogenesis. *Clin Genet 57*:16, 2000.

Uusitalo M, Kivela T: Development of cytoskeleton in neuroectodermally derived epithelial and muscle cells of human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci 36*:2584, 1995.

Williams BA, Ordahl CP: Fate restriction of limb muscle precursor cells precedes high-level expression of MyoD family member genes. *Development 127*:2523, 2000.

17 Las extremidades

En el Capítulo 5 se describen e ilustran las características generales del desarrollo de las extremidades. El desarrollo de los huesos de las extremidades se comenta en el Capítulo 15, mientras que la formación de su musculatura aparece en el Capítulo 16. El objetivo de este capítulo es consolidar este material y aportar mayor información acerca del desarrollo de las extremidades.

Fases iniciales del desarrollo de las extremidades

Al principio, las **yemas de las extremidades** aparecen como elevaciones de la pared corporal ventrolateral hacia el final de la cuarta semana (Figura 17-1*A*). El desarrollo de las extremidades se inicia con la activación de un grupo de células mesenquimales en el mesodermo lateral. *Los genes homeocaja (Hox) regulan la configuración del patrón de desarrollo* de las extremidades en los vertebrados. Las yemas de las extremidades se forman en capas profundas a una banda gruesa de ectodermo. Las correspondientes a las extremidades superiores se pueden observar hacia el día 26 ó 27, mientras que las de las inferiores aparecen uno o dos días después. Cada yema de una extremidad consta de una capa de mesénquima cubierta de ectodermo. El mesénquima deriva de la capa somática de mesodermo lateral. Las yemas de las extremidades se alargan por proliferación del mesénquima. Las yemas de las extremidades superiores aparecen en posición desproporcionadamente baja en el tronco del embrión debido al desarrollo inicial de su mitad craneal. Las etapas iniciales del desarrollo de las extremidades son similares para las superiores y las inferiores; no obstante, el desarrollo de las yemas de las extremidades superiores precede al de las inferiores en unos dos días (véanse Figuras 17-1*B* y 17-4). Asimismo, existen diferencias claras entre el desarrollo de la mano y del pie debido a su forma y función. Las yemas de las extremidades superiores se desarrollan enfrente de los segmentos cervicales caudales y las inferiores lo hacen enfrente de los segmentos lumbares y sacros superiores.

En el vértice de cada yema de una extremidad, el ectodermo sufre un engrosamiento y forma un **reborde ectodérmico apical** (REA). El **REA,** una estructura epitelial compuesta de varias capas (Figura 17-2), interacciona con el mesénquima de la yema de la extremidad, promoviendo el crecimiento de la misma. La expresión de factores de crecimiento fibroblástico (FGF) endógenos en el REA está implicada en este proceso. *El REA ejerce una influencia inductora sobre el mesénquima de la extremidad que inicia su crecimiento y desarrollo en un eje proximal-distal.* Las células mesenquimales se agregan en el margen posterior de la yema de la extremidad para formar la **zona de actividad polarizante (ZAP).** Los factores de crecimiento fibroblástico del REA activan la ZAP, causando la expresión del gen *Sonic Hedgehog* (Shh). Los estudios experimentales han mostrado que la producción de Shh controla la formación del patrón de la extremidad en el eje anterior-posterior. La expresión de Wnt7 de la epidermis dorsal de la yema de la extremidad y de engrailed-1 (EN-1) de la cara ventral participa en la especificación del eje dorsal-ventral. Cabe destacar que el propio REA se mantiene por señales inductoras de Shh y Wnt7. El mesénquima adyacente al REA está compuesto por células indiferenciadas en rápida proliferación, mientras que las células mesenquimales cercanas a él se diferencian en vasos sanguíneos y modelos de cartílago óseo. La expresión de genes homeocaja resulta esencial para el desarrollo normal de las extremidades. Los extremos distales de las yemas de las extremidades similares a una aleta se aplanan en las placas en forma de remo de la mano y el pie (Figura 17-3). Algunos estudios experimentales han mostrado también la participación del *ácido retinoico* endógeno en el desarrollo de las extremidades.

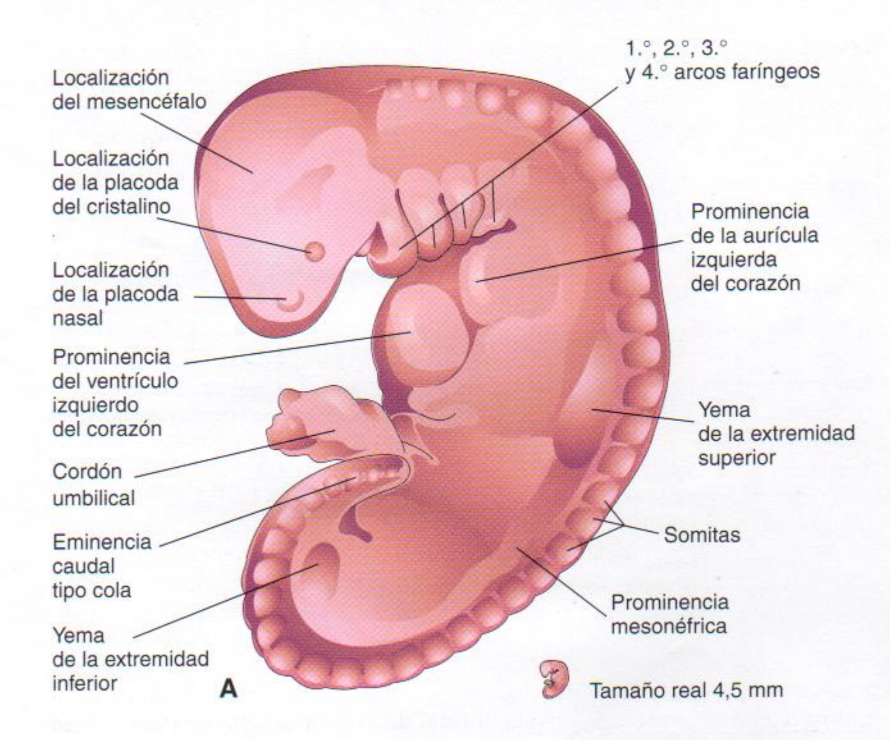
A finales de la sexta semana, el tejido mesenquimal de las **placas de las manos** se ha condensado para formar los **rayos digitales** (véanse Figuras 17-3 y 17-4*A* a *C*). Estas condensaciones mesenquimales, las *yemas de los dedos de las manos,* definen el patrón de los dedos de las manos. A lo largo de la séptima semana, unas condensaciones similares de mesénquima forman rayos digitales y *yemas de los dedos de los pies* en las **placas de los pies** (véase Figura 17-4*G* a *I*). En el extremo de cada rayo digital, una parte del REA induce el desarrollo de mesénquima hacia el primordio mesenquimatoso de los huesos (falanges) de los dedos de las manos (véase Figura 17-6). Los espacios existentes entre los rayos digitales son ocupados por mesénquima laxo. En poco tiempo, las regiones intermedias de mesénquima se degradan y forman **escotaduras entre los rayos digitales** (véanse Figuras 17-3, 17-4*D* y *J,* y 17-5*A* a *D*). Conforme avanza el proceso de degradación tisular, se forman dedos separados hacia el final de la octava semana (véase Figura 17-4*E, F, K* y *L*). La **muerte celular programada** (apoptosis) causa la degradación tisular en las regiones interdigitales y probablemente es mediada por las **proteínas morfogenéticas óseas (BMP),** moléculas de señalización de la superfamilia del TGFβ. La inhibición de estos sucesos celulares y moleculares podría explicar la **sindactilia,** presencia de membranas o fusión de los dedos de las manos o de los pies (véase Figura 17-14*C*).

Fases finales del desarrollo de las extremidades

A medida que las extremidades se alargan durante la quinta semana, se forman los modelos mesenquimales de los huesos por agregaciones celulares (véase Figura 17-7*B*). Los **centros de condrificación** aparecen a finales de la quinta semana. Hacia el final de la sexta semana, todo el esqueleto de la extremidad es cartilaginoso (Figuras 17-6*A* a *D* y 17-7*C* y *D*).

La **osteogenia de los huesos largos** se inicia durante la séptima semana a partir de **centros de osificación primarios** en el centro de los modelos cartilaginosos de los huesos largos. Estos centros están presentes en todos los huesos largos hacia la semana 12 (véase Capítulo 15). La osificación de los huesos del carpo (muñeca) comienza durante el primer año tras el nacimiento.

A medida que se forman los huesos largos, los mioblastos se agregan y forman una masa muscular grande en cada yema de la extremidad (véase Figura 16-1). En general, esta masa muscular se separa en un componente dorsal (extensor) y otro ventral (flexor). El mesénquima de la extremidad da lugar a los huesos, ligamentos y vasos sanguíneos (véase Figura 17-6). Desde las regiones del dermomiotomo de los somitas, las células precursoras miógenas también migran hacia la yema de la extremidad y después se diferencian en **mioblastos,** los precursores de las células musculares. Los miotomos cervicales y lumbares participan en la formación de los músculos de las cinturas pectoral y pélvica, respectivamente.



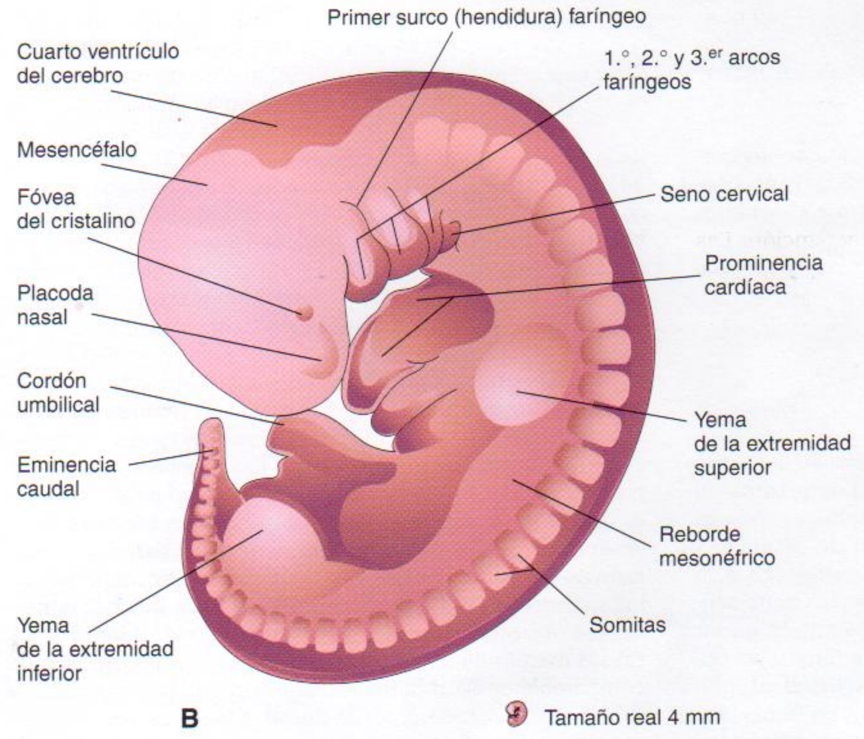


Figura 17 - 1. *A,* Vista lateral de un embrión humano en el estadio 13 de Carnegie, aproximadamente de 28 días. Las yemas de la extremidad superior aparecen como tumefacciones en la pared ventrolateral del cuerpo. Las yemas de las extremidades inferiores no están tan bien desarrolladas. *B,* Vista lateral de un embrión en el estadio 14 de Carnegie, alrededor de 32 días. Las yemas de las extremidades superiores tienen forma de remo y las de las inferiores se asemejan a aletas. (Modificado de Nishimura H, Semba R, Tanimura T, Tanaka O: *Prenatal Development of the Human with Special Reference to Craniofacial Structures: An Atlas.* Washington, DC, EE.UU., National Institutes of Health, 1977.)

A principios de la séptima semana, las extremidades se extienden ventralmente. Las extremidades superiores e inferiores en desarrollo rotan en direcciones opuestas y grados distintos (Figuras 17-8 y 17-9):

- *Las extremidades superiores rotan lateralmente 90° sobre sus ejes longitudinales;* por tanto, los futuros codos apuntan dorsalmente y los músculos extensores se hallan en las caras lateral y posterior de la extremidad.
- *Las extremidades inferiores giran medialmente casi 90°;* en consecuencia, las futuras rodillas quedan ventralmente y los músculos extensores se encuentran en la cara anterior de la extremidad inferior.

Se debería aclarar que el radio y la tibia son huesos homólogos, al igual que el cúbito y el peroné, del mismo modo que el pulgar y el dedo gordo del pie son dedos homólogos. Inicialmente, la cara flexora de las extremidades es

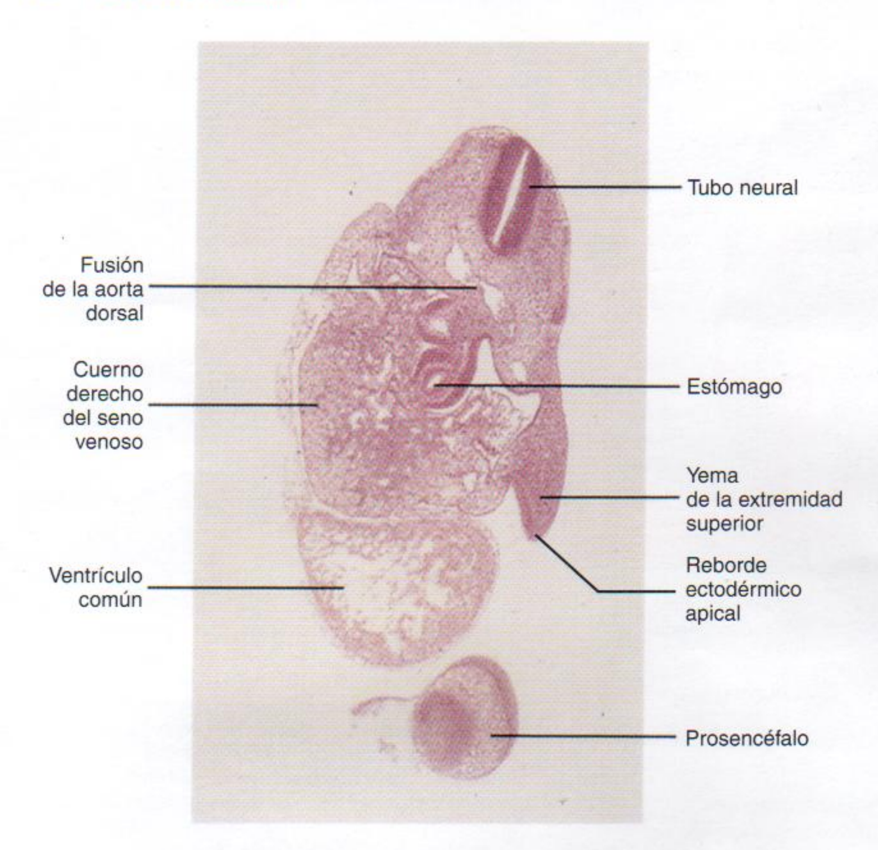


Figura 17 - 2. Corte oblicuo de un embrión en el estadio 13 de Carnegie, de unos 28 días. Obsérvese la yema de la extremidad superior en forma de aleta en posición lateral respecto al corazón embrionario. (Tomado de Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embryology,* 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2000.)

ventral y la cara extensora es dorsal, mientras que los bordes preaxial y postaxial son craneal y caudal, respectivamente (Figura 17-10*A* y *D*). Las **articulaciones sinoviales** aparecen a comienzos del período fetal coincidiendo con la diferenciación funcional de los músculos de las extremidades y su inervación.

Inervación cutánea de las extremidades

Dada su relación con el crecimiento y rotación de las extremidades, la inervación segmentaria cutánea se plantea en este capítulo en lugar de en el Capítulo 18 sobre el sistema nervioso. Los **axones motores** que surgen de la médula espinal penetran en las yemas de las extremidades a lo largo de la quinta semana y crecen hacia las masas musculares dorsal y ventral. Los **axones sensitivos** entran en las yemas de las extremidades después de las motoras y las utilizan para orientarse. Las **células de la cresta neural,** precursoras de las células de Schwann, rodean a las fibras nerviosas motoras y sensitivas, y forman las *vainas neurilemal* y de *mielina* (véase Capítulo 18).

Un **dermatomo** es el área de piel inervada por un único nervio raquídeo y su ganglio raquídeo. Durante la quinta semana, los nervios periféricos crecen desde los plexos nerviosos de las extremidades (braquial y lumbosacro) hacia el mesénquima de las yemas de las extremidades (véase Figura 17-10*B* y *E*). Los nervios raquídeos se distribuyen en bandas segmentarias, inervando las superficies dorsal y ventral de las yemas de las extremidades. Conforme se alargan las extremidades, la distribución cutánea de los nervios raquídeos migra a lo largo de las mismas y no llega ya a la superficie de la porción distal de las extremidades. Aunque el patrón original del dermatomo se modifica durante el crecimiento de las extremidades, aún es posible reconocer una secuencia ordenada de distribución en el adulto (véase Figura 17-10*C* y *F*). En la extremidad superior, las áreas inervadas por C5 y C6 se unen a las inervadas por T2, T1 y C8, pero la superposición existente entre ellas es mínima en la *línea axial ventral.*

Un **área de un nervio cutáneo** es el área de piel inervada por un nervio periférico. Las áreas de nervios cutáneos y los dermatomas muestran una superposición considerable. Si se corta la raíz dorsal que inerva el área, los patrones del dermatomo indican que podría existir un ligero déficit en la zona indicada. Debido a esta superposición de dermatomas, un área determinada de la piel no es inervada por un único nervio segmentario. Los dermatomas de las extremidades bajan gradualmente por la cara lateral de la extremidad superior y ascienden por la cara interna. En las extremidades inferiores se observa una distribución comparable de dermatomas, que bajan por la cara ventral y suben posteriormente por la dorsal. Cuando las extremidades descienden llevan sus nervios con ellas; esto explica la trayectoria oblicua de los nervios que surgen de los plexos braquial y lumbosacro.

Irrigación de las extremidades

Las yemas de las extremidades son irrigadas por ramas de las **arterias intersegmentarias dorsales** (Figura 17-11*A*), que surgen de la aorta y forman una fina red capilar en todo el mesénquima. El modelo vascular primitivo consta de una **arteria axial primaria** y sus ramas (véase Figura 17-11*B*)

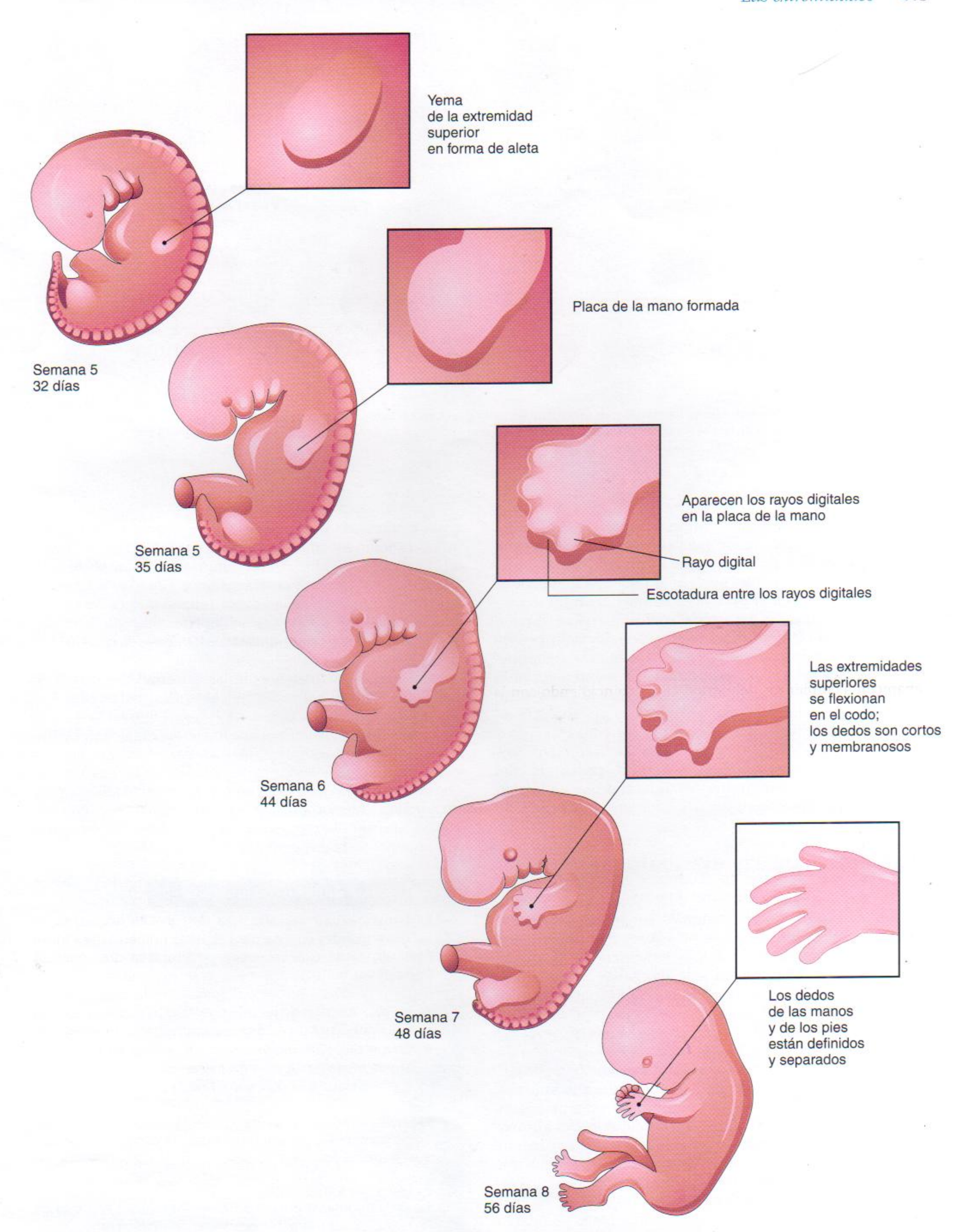


Figura 17 - 3. Dibujos que ilustran el desarrollo embrionario de las extremidades (32 a 56 días).

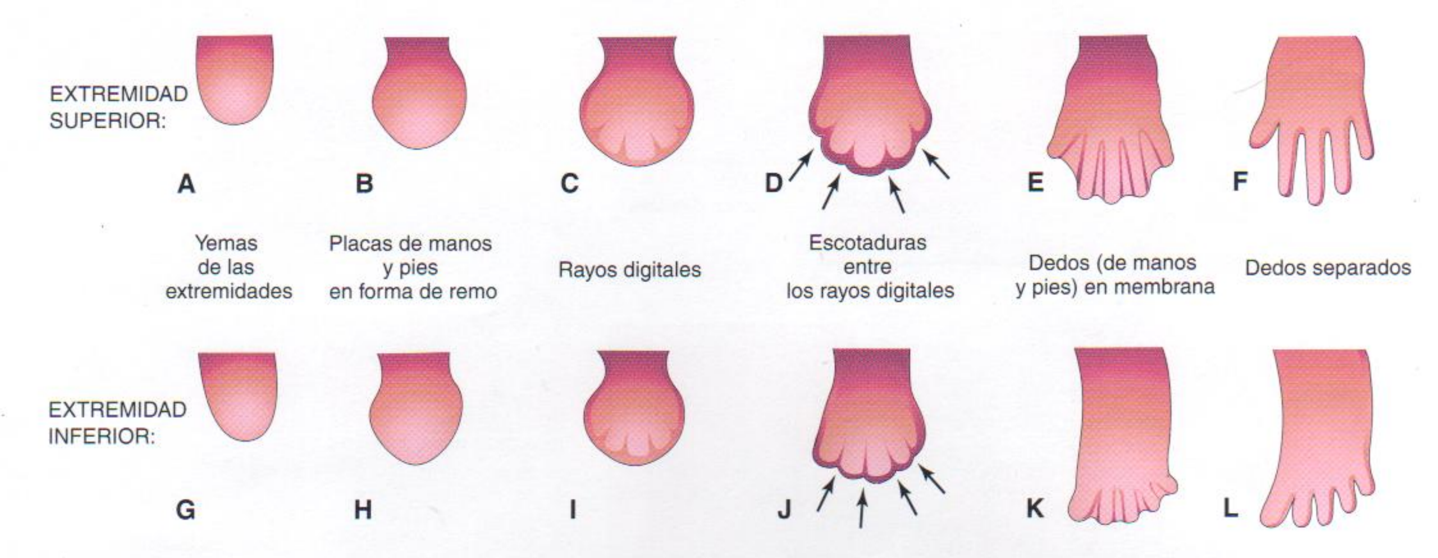


Figura 17 - 4. Dibujos del desarrollo de las manos y los pies, entre la cuarta y la octava semanas. Las etapas iniciales del desarrollo de las extremidades son similares, excepto que el de las manos comienza uno o dos días antes que el de los pies. *A,* 27 días. *B,* 32 días. *C,* 41 días. *D,* 46 días. *E,* 50 días. *F,* 52 días. *G,* 28 días. *H,* 36 días. *I,* 46 días. *J,* 49 días. *K,* 52 días. *L,* 56 días.

que drenan hacia un seno marginal periférico. La sangre de este seno desemboca en una vena periférica. El patrón vascular se modifica a medida que se desarrollan las extremidades, principalmente por vasos que brotan de otros vasos existentes. Los nuevos vasos se unen a otros brotes y originan nuevos vasos. La arteria axial primaria se convierte en la **arteria braquial** del brazo y la **arteria interósea común** del antebrazo, que posee ramas interóseas anteriores y posteriores. Las **arterias cubital y radial** son ramas terminales de la arteria braquial. Conforme se desarrollan los dedos, el seno marginal se rompe y se establece el patrón venoso final, representado por las venas basílica y cefálica y sus tributarias. En el muslo, la arteria axial primaria está representada por la **arteria profunda del muslo** (arteria femoral profunda), mientras que en la pierna lo hace por las arterias tibiales anterior y posterior.

Anomalías de las extremidades

Las anomalías menores de las extremidades son relativamente comunes y se pueden corregir habitualmente mediante intervención quirúrgica. Aunque las anomalías menores no suelen tener consecuencias médicas graves, pueden constituir indicaciones de anomalías de mayor gravedad y formar parte de un patrón reconocible de anomalías congénitas.

El período más crítico de desarrollo de las extremidades comprende desde el día 24 hasta el 36 después de la fecundación. Esta afirmación se basa en estudios clínicos de lactantes expuestos a talidomida, un potente teratógeno humano, durante el período embrionario. La exposición a este agente teratogénico antes del día 33 puede causar graves **anomalías de las extremidades,** como ausencia de las extremidades (Figura 17-12*A*). Por consiguiente, un teratógeno que pudiera causar ausencia de las extremidades debe actuar antes del día 36, el final del período crítico de su desarrollo. Entre 1957 y 1962 ocurrieron numerosas anomalías graves de las extremidades como consecuencia de la ingesta materna de **talidomida.** Este fármaco, ampliamente utilizado como sedante y antiemético, se retiró del mercado en diciembre de 1961. Desde entonces se han observado anomalías similares en raras ocasiones. Como este fármaco se emplea en la actualidad como tratamiento de la lepra y de otros trastornos diversos, se debe resaltar que la *talidomida está totalmente contraindicada en mujeres en edad de procrear*.

Las anomalías mayores de las extremidades aparecen en dos de cada 1.000 recién nacidos. Casi todas ellas son causadas por factores genéticos (véase Figura 17-14). Los *estudios moleculares* han implicado ciertas mutaciones génicas (gen Hox, BMP, Shh, Wnt7, En-1 y otras) en algunos casos de anomalías de las extremidades. Se ha descubierto que varias anomalías congénitas no relacionadas de la extremidad inferior presentaban una asociación con un patrón arterial aberrante similar que podría tener cierta importancia en la patogenia de estos defectos.

Anomalías de las extremidades

La terminología empleada para describir las anomalías de las extremidades en esta obra sigue la nomenclatura internacional, en la cual solamente se emplean dos términos descriptivos básicos:

- *amelia,* ausencia de un miembro o extremidades (véanse Figuras 17-12*A* y 17-13*A*)
- *meromelia* (Gr. *meros,* parte, y *melos,* extremidad), ausencia de parte de una extremidad o extremidades (véanse Figuras 17-12*B* y *C* y 17-13).

La nomenclatura actual no utiliza términos descriptivos como hemimelia, peromelia, ectromelia y focomelia debido a su imprecisión.

Mano y pies hendidos

En estas anomalías poco frecuentes (anomalías en pinza de langosta), faltan uno o más dedos centrales como conse-

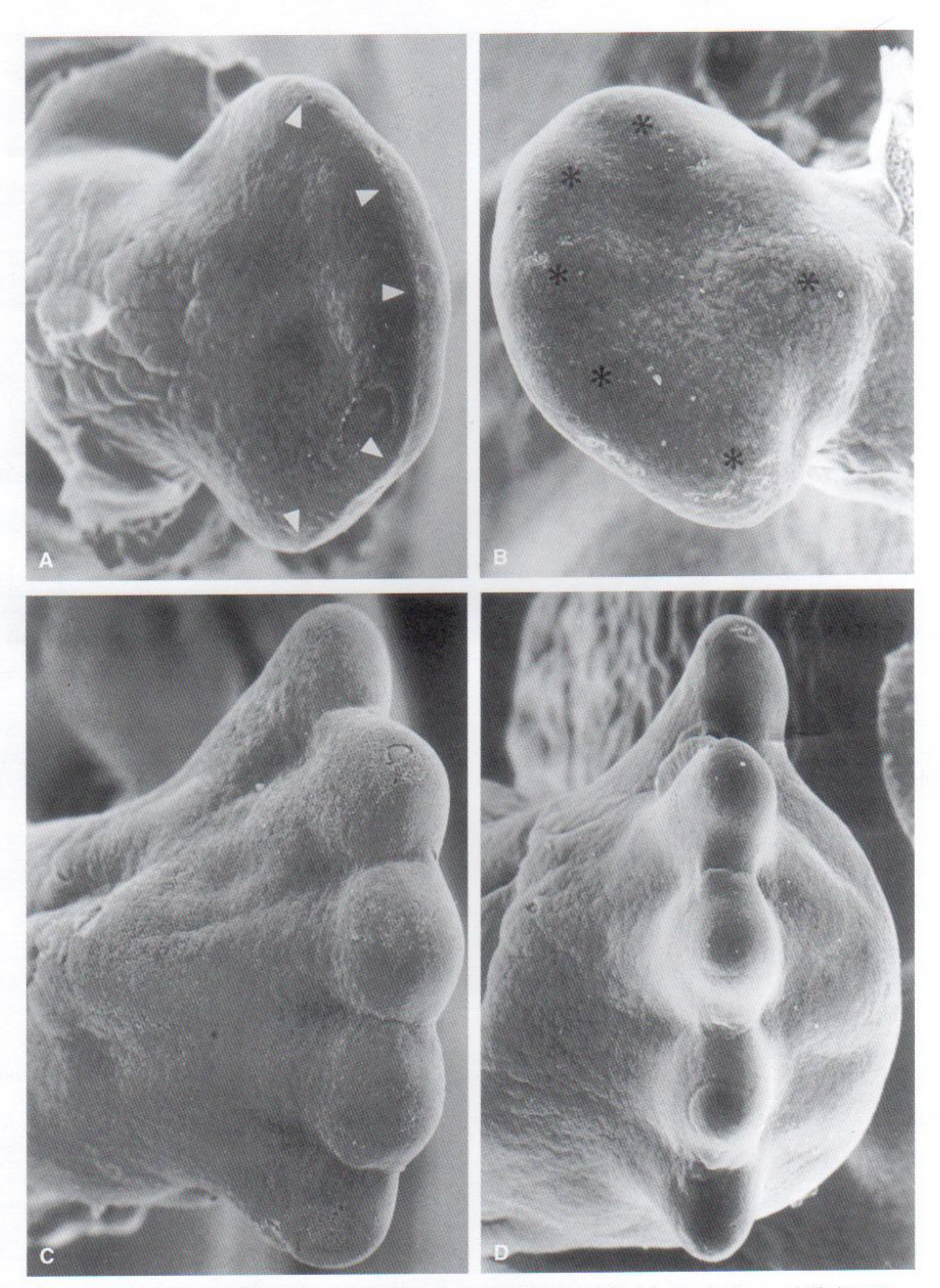


Figura 17 - 5. Microfotografía electrónica de barrido. Vistas dorsal *(A)* y plantar *(B)* del pie derecho de un embrión humano en la fase 19 de Carnegie (alrededor de 48 días). Acaban de aparecer las yemas de los dedos de los pies *(puntas de flecha* en *A)* y el cojín del talón y la elevación táctil metatarsiana (*asteriscos* en *B*). Vista dorsal *(C)* y distal *(D)* del pie derecho de embriones humanos en el estadio 22 de Carnegie (aproximadamente 55 días). Las puntas de los dedos de los pies están separadas y ha comenzado la degeneración interdigital. Obsérvese la dorsiflexión del metatarso y los dedos de los pies *(C)*, así como el engrosamiento del cojín del talón *(D)*. (Tomado de Hinrichsen KV, Jacob HJ, Jacob M y cols.: Principles of ontogenesis of leg and foot in man. *Ann Anat* 176:121, 1994.)

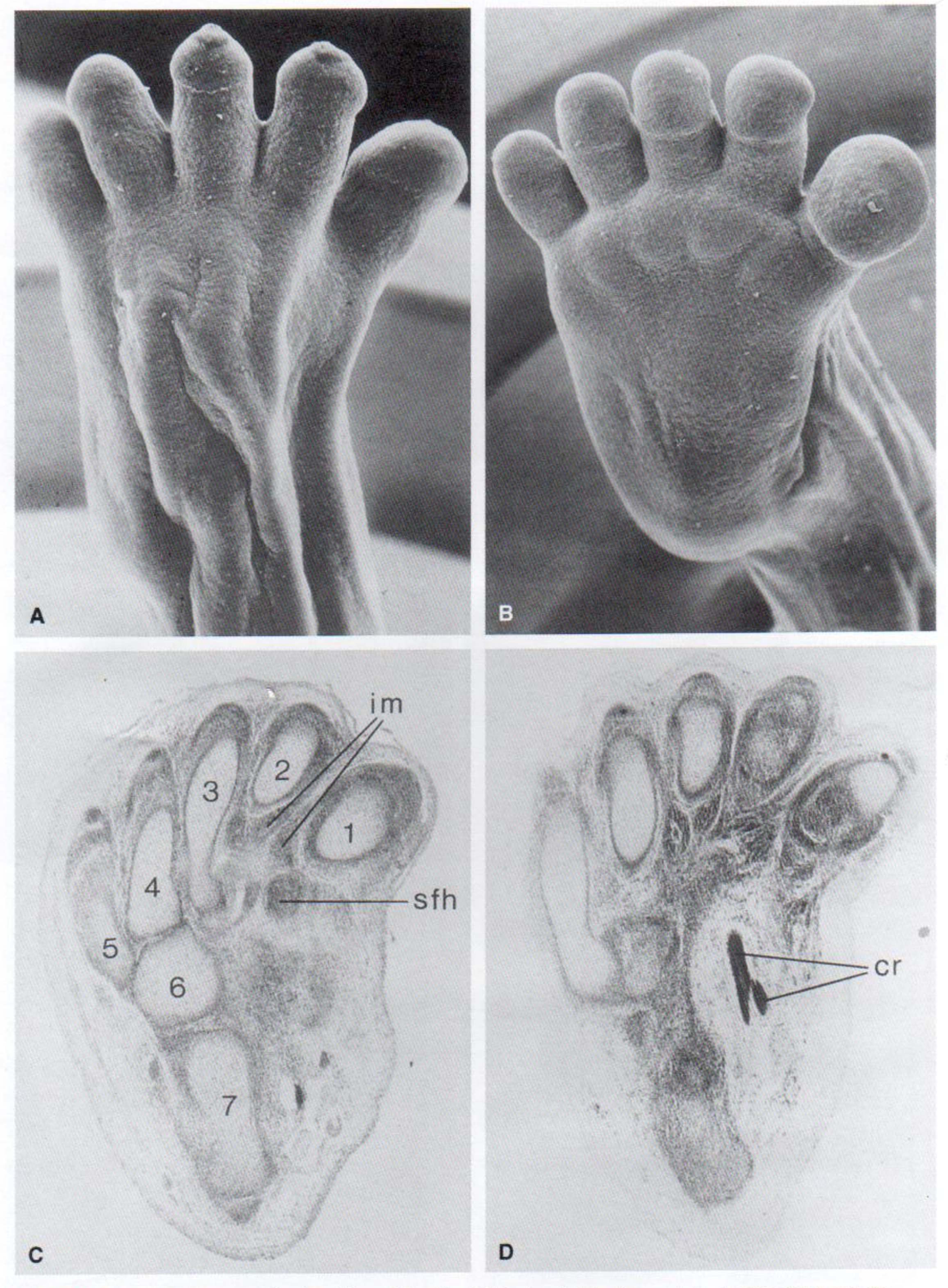


Figura 17 - 6. *A* y *B,* Microfotografías electrónicas de barrido. *A,* Vista dorsal de la pierna y el pie derechos de un embrión humano de ocho semanas. *B,* Vista plantar del pie izquierdo de este embrión. *C* y *D,* Cortes en parafina del tarso y metatarso de un feto humano joven teñidos con hematoxilina-eosina. **1-5:** cartílagos metatarsianos; **6:** cartílago cubital; 7: calcáneo. Se observa claramente la separación de los músculos interóseos (im) y los músculos flexores cortos del dedo gordo (sfh). En D se señala el cruzamiento plantar (cr) de los tendones de los flexores largos de los dedos y del dedo gordo del pie. (Tomado de Hinrichsen KV, Jacob HJ, Jacob M y cols.: Principles of ontogenesis of leg and foot in man. *Ann Anat* 176:121, 1994.)

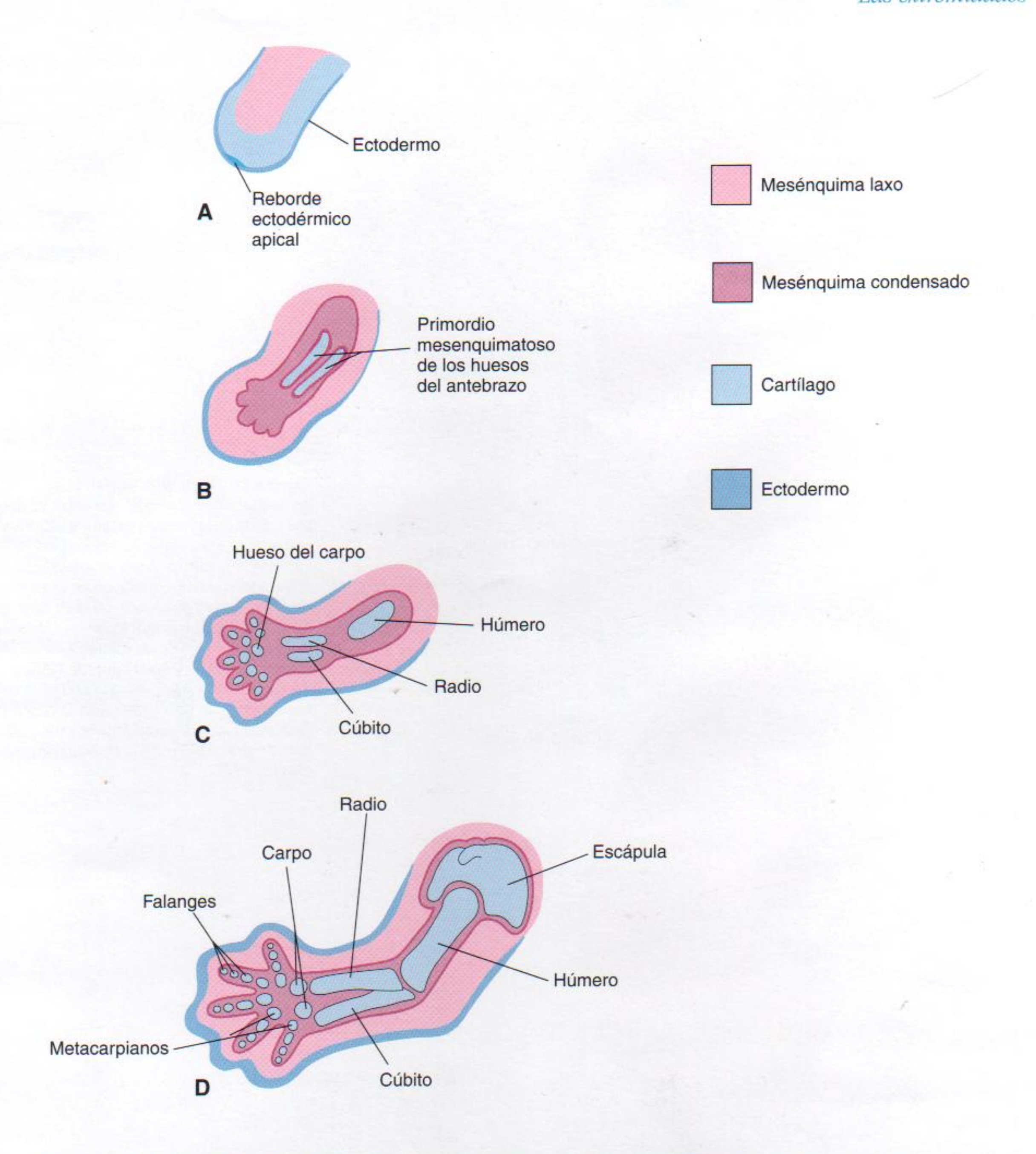


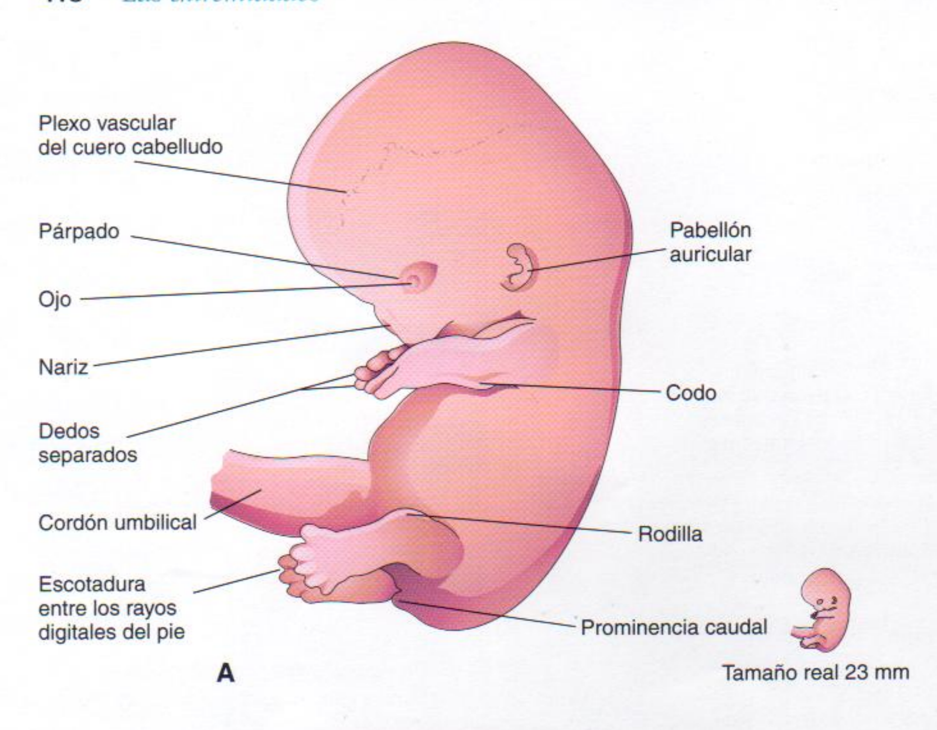
Figura 17 - 7. Cortes longitudinales esquemáticos de la extremidad superior en desarrollo de un embrión humano que indican la formación de los huesos cartilaginosos. *A,* 28 días. *B,* 44 días. *C,* 48 días. *D,* 56 días.

cuencia de un fallo del desarrollo de uno o más rayos digitales (véase Figura 17-13*D* y *E*). La mano o el pie se dividen en dos partes que se oponen entre sí como las pinzas de una langosta. Los dedos restantes están parcial o totalmente fusionados (sindactilia).

Ausencia congénita de radio
El radio está parcial o totalmente ausente. La mano se desvía lateralmente (radialmente) y el cúbito se arquea con la concavidad en el lado externo del antebrazo. Esta anomalía es debida a la falta de formación del primordio mesenquimatoso del radio a lo largo de la quinta semana del desarrollo. La ausencia del radio suele ser consecuencia de factores genéticos.

Braquidactilia
El acortamiento de los dedos (de las manos o de los pies) no es común y es consecuencia de la reducción de la longitud de las falanges. Esta anomalía suele ser hereditaria, como un rasgo dominante, y con frecuencia se asocia a talla baja.

Polidactilia
Los dedos supernumerarios son frecuentes (Figuras 17-14*A* y *B*). Con frecuencia, el dedo adicional no está formado por



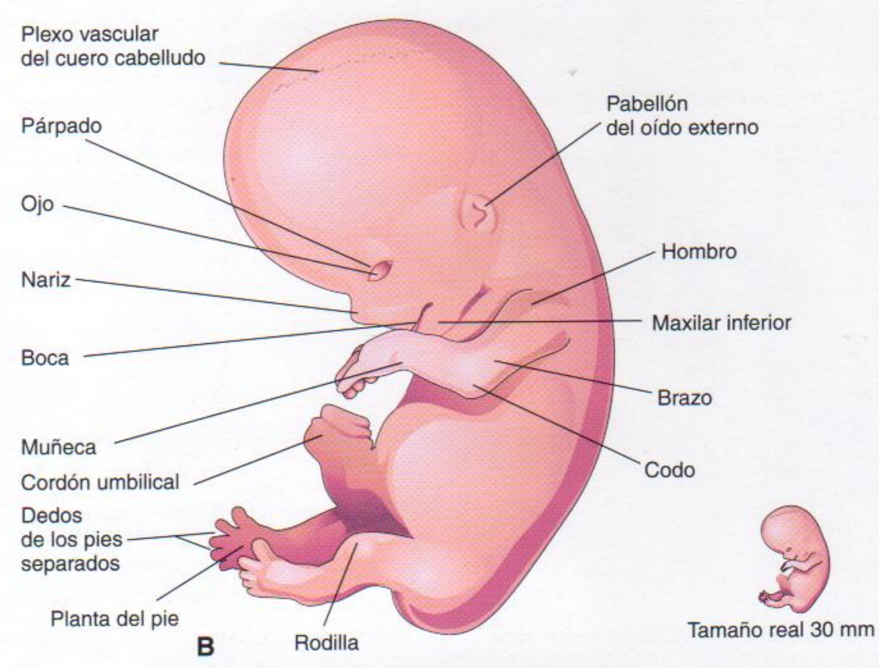


Figura 17 - 8. *A,* Vista lateral de un embrión en el estadio 21 Carnegie, de unos 52 días. Los dedos de las manos están separados y comienzan a separarse los de los pies. Obsérvese que éstos tienen forma de abanico. *B,* Vista lateral de un embrión en el estadio 23 de Carnegie, alrededor de 56 días. Se pueden observar todas las regiones de las extremidades y todos los dedos de las manos y de los pies están separados. (Modificado de Nishimura H, Semba R, Tanimura T, Tanaka O: *Prenatal Development of the Human with Special Reference to Craniofacial Structures: An Atlas.* Washington, DC, EE.UU., National Institutes of Health, 1977.)

completo y carece de un desarrollo muscular adecuado; se trata, por tanto, de un dedo inútil. Si la mano está afectada, el dedo adicional suele ser interno o externo en lugar de central. En el caso del pie, el dedo adicional suele situarse en el lado lateral. La polidactilia tiene una herencia dominante.

Sindactilila

La sindactilia aparece aproximadamente en uno de cada 2.200 nacimientos. La sindactilia cutánea (formación de membranas digitales sencillas) es la anomalía más común de las extremidades. Es más frecuente en el pie que en la mano (véase Figura 17-14*C* y *D*). La **sindactilia cutánea** es consecuencia de la falta de degeneración de las membranas entre dos o más dedos. En los casos graves existe fusión de varios dedos. En algunos casos hay fusión de los huesos (sinóstosis). Se produce **sindactilia ósea** cuando las escotaduras entre los rayos de los dedos no se desarrollan a lo largo de la séptima semana, debido a lo cual no se separan los dedos. La sindactilia se presenta con mayor frecuencia entre los dedos tercero y cuarto de las manos, y segundo y tercero de los pies. Se hereda como un rasgo dominante o recesivo simple. Se ha publicado una caso de sinpolidactilia (sindactilia y polidactilia), causado por mutaciones en el extremo amino-terminal, la parte que no se une a ADN de HoxD13.

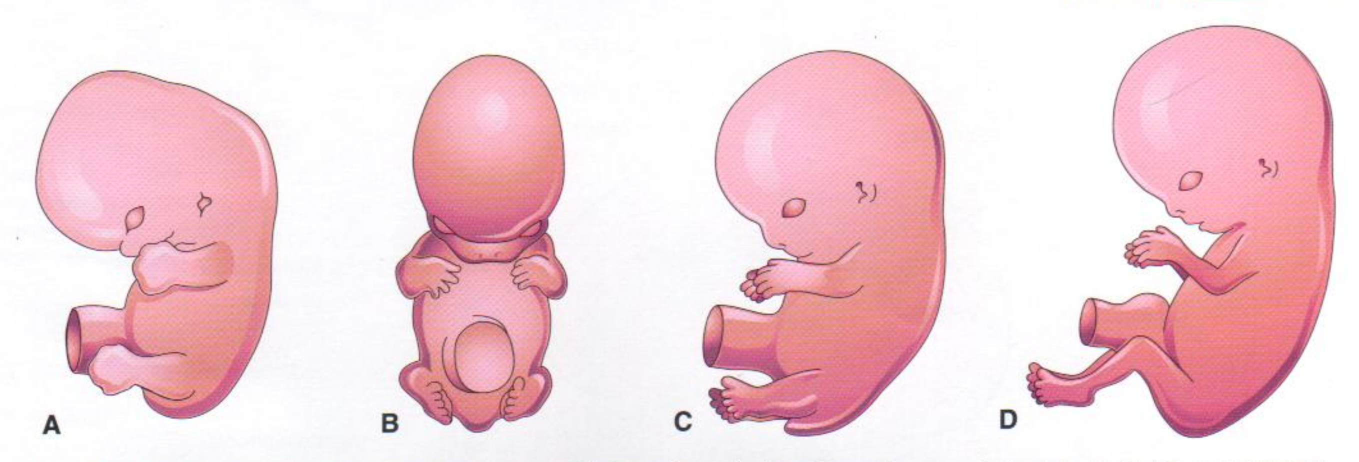


Figura 17 - 9. Esquemas de cambios de posición de las extremidades en desarrollo de embriones humanos. *A,* Alrededor de 48 días, se muestran las extremidades que se extienden ventralmente y las placas de las manos y los pies enfrentadas entre sí. *B,* Aproximadamente 51 días, se representan las extremidades superiores flexionadas en el codo y las manos curvadas sobre el tórax. *C,* Unos 54 días, se indican las plantas de los pies hacia la línea media. *D,* Aproximadamente 56 días. Obsérvese que en esta fase los codos señalan en sentido caudal y las rodillas en sentido craneal.

Pie zambo congénito

Cualquier deformación del pie que afecte al talón (hueso del tobillo) se denomina pie zambo o talipes (L. *talus,* talón, tobillo + *pes,* pie). El pie zambo constituye una anomalía común que aparece aproximadamente en uno de cada 1.000 nacimientos. Se caracteriza por una posición anómala del pie que impide el apoyo normal del peso. Conforme se desarrolla, el niño o niña tiende a caminar sobre el talón en lugar de sobre la planta del pie. El **talipes equinovarus,** el tipo más frecuente de pie zambo (Figura 17-15), ocurre con una frecuencia casi doble en varones que en mujeres. La planta del pie se gira hacia la línea media y el pie se invierte. No se conoce con exactitud el origen del pie zambo. Aunque generalmente se afirma que es consecuencia de la posición anómala o restricción del movimiento de las extremidades fetales inferiores en el útero, los indicios existentes no son concluyentes. Cuando la posición anómala del pie se debe a la posición del feto en el útero, el pie se puede colocar con facilidad en su posición normal. En algunos casos participan factores hereditarios y parece que en la mayoría de ellos están implicados factores ambientales. Se piensa que el pie zambo sigue un **patrón de**

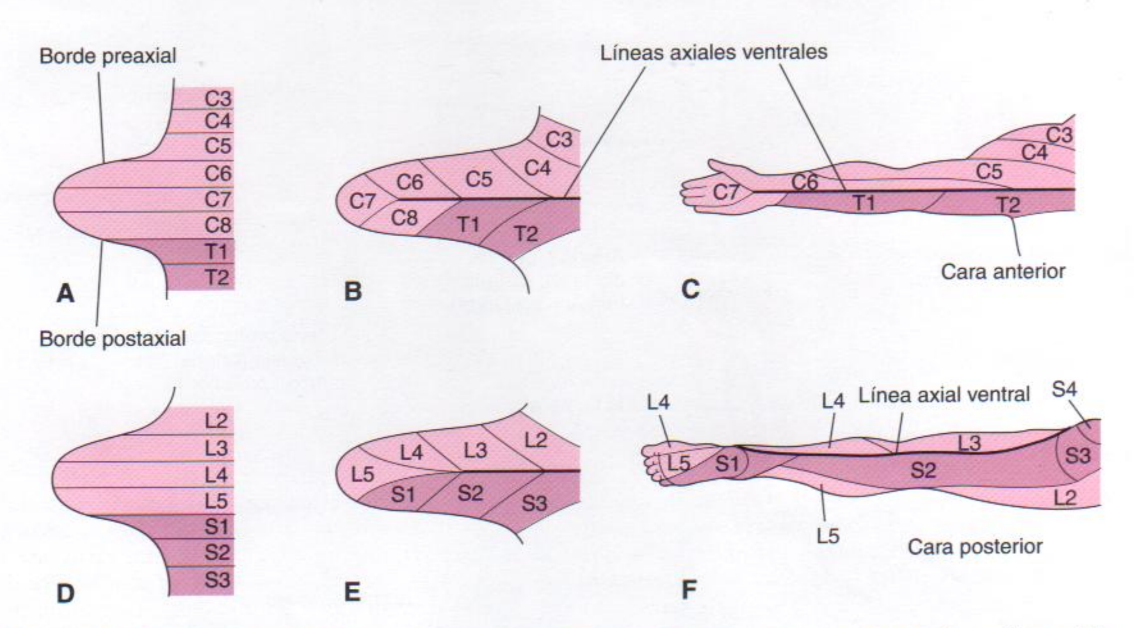


Figura 17 - 10. Diagramas que indican el desarrollo de los patrones de los dermatomas de las extremidades. Las líneas axiales indican dónde no se produce superposición sensorial. A y *D,* Cara ventral de las yemas de las extremidades, a comienzos de la quinta semana. En esta fase, los patrones de los dermatomas muestran la disposición segmentaria primitiva. B y *E,* Vistas similares al final de la quinta semana que representan la disposición modificada de los dermatomas. C y *F,* Patrones de los dermatomas de las extremidades superiores e inferiores del adulto. Ha desaparecido el patrón primitivo, pero aún se puede reconocer una secuencia ordenada de dermatomas. En *F,* obsérvese que la mayor parte de la superficie ventral original de la extremidad inferior se halla en la parte posterior de la extremidad del adulto como consecuencia de la rotación de la extremidad inferior hacia la línea media que tiene lugar al final del período embrionario. En la extremidad superior, la línea axial ventral se extiende en la superficie anterior del brazo y antebrazo. En la extremidad inferior, la línea axial ventral se extiende a lo largo del lado interno del muslo y rodilla, hacia la cara posteromedial de la pierna hasta el talón.

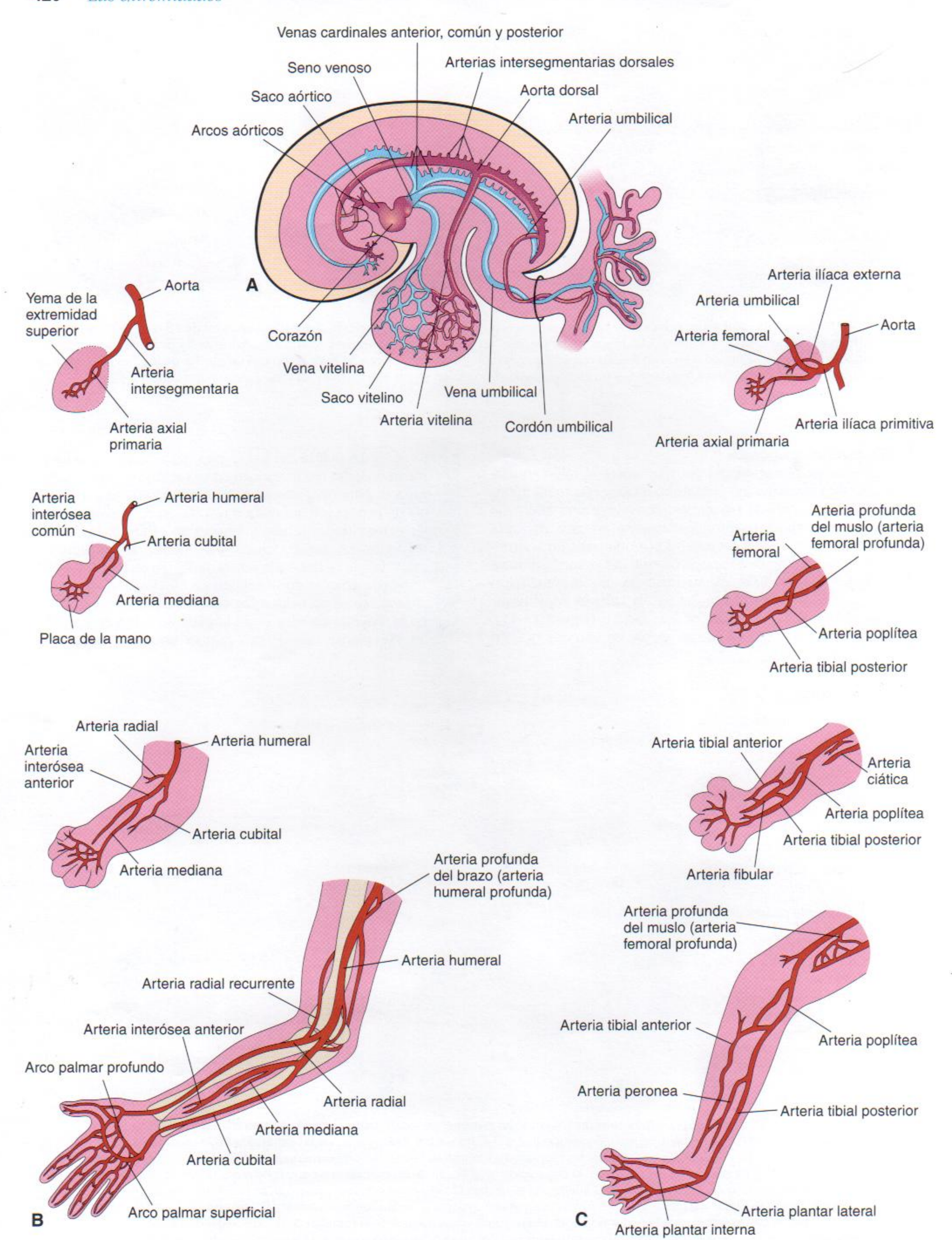
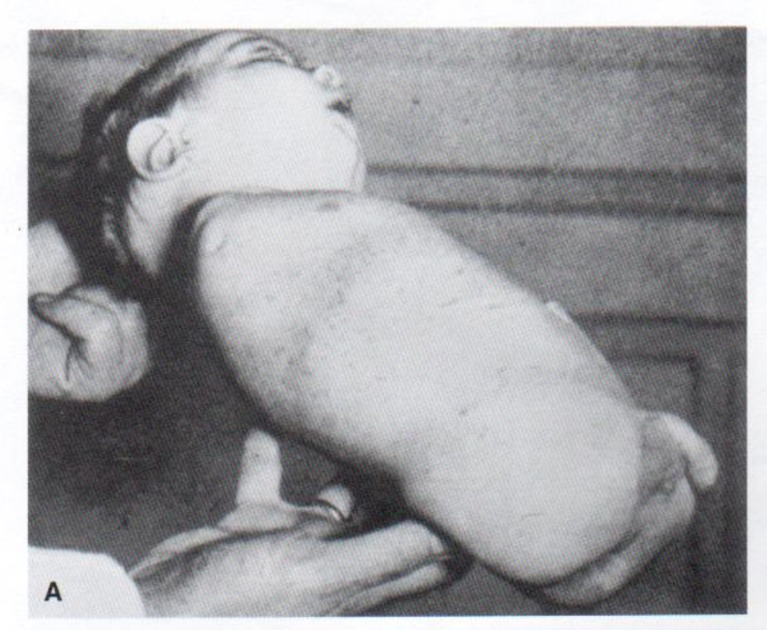


Figura 17 - 11. Desarrollo de las arterias de las extremidades. *A,* Esquema del aparato cardiovascular primitivo en un embrión de cuatro semanas, de unos 26 días. *B,* Desarrollo de las arterias en la extremidad superior. *C,* Desarrollo de las arterias en la extremidad inferior.



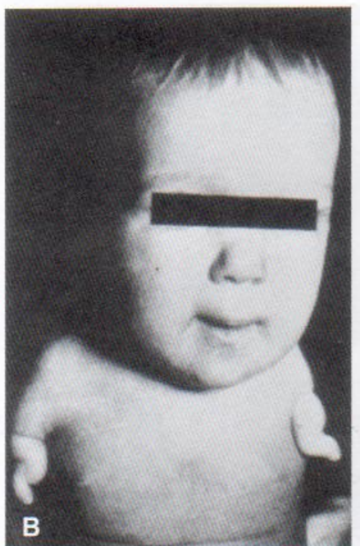




Figura 17 - 12. Anomalías de las extremidades causadas por talidomida. *A,* Amelia cuádruple: ausencia de las extremidades superiores e inferiores. *B,* Meromelia de las extremidades superiores: las extremidades superiores están representadas por muñones rudimentarios. *C,* Meromelia con las extremidades superiores rudimentarias que se unen directamente con el tronco. (Tomado de Lenz W, Knapp K: Foetal malformation due to thalidomide. *Ger Med Mon* 7:253, 1962.)

herencia multifactorial; por consiguiente, cualquier posición intrauterina que comporte una posición anómala del pie puede originar esta anomalía si el feto presenta una predisposición genética frente a ella.

Luxación congénita de la cadera

Esta deformidad aparece en uno de cada 1.500 recién nacidos y es más frecuente en mujeres que en hombres. La cápsula de la articulación de la cadera se relaja mucho al nacer y hay un subdesarrollo del acetábulo de la cadera y de la cabeza del fémur. La luxación ocurre casi siempre tras el nacimiento. Se han propuesto dos factores etiológicos:

- El **desarrollo anómalo del acetábulo** ocurre en alrededor del 15% de los lactantes con luxación congénita de la cadera, que es frecuente en partos de nalgas, lo que sugiere que esta posición durante los meses terminales del embarazo puede comportar un desarrollo anómalo del acetábulo y la cabeza del fémur.
- La **laxitud articular generalizada** constituye, con frecuencia, un trastorno de herencia dominante que parece estar relacionado con la luxación congénita de la cadera. Esta anomalía sigue un patrón de herencia multifactorial.

Causas de anomalías de las extremidades

Las anomalías de las extremidades se originan en distintas etapas del desarrollo. La supresión del desarrollo de las yemas de las extremidades durante la primera parte de la cuarta semana da lugar a la *ausencia de extremidades* o **amelia** (véanse Figuras 17-12*A* y 17-13*A*). La interrupción o alteración de la diferenciación o crecimiento de las extremidades a lo largo de la quinta semana comporta diversos tipos de **meromelia** (véanse Figuras 17-12*B* y *C* y 17-13*B* y *C*).

Al igual que otras anomalías congénitas, algunos defectos de las extremidades son causados por:

- factores genéticos, como anomalías cromosómicas asociadas a la trisomía del cromosoma 18 (véase Capítulo 8)



Figura 17 - 13. Diversos tipos de anomalías de las extremidades. *A,* Lactante con amelia, ausencia total de las extremidades superiores. (Cortesía del Dr. Y. Suzuki, Achi, Japón.). *B,* Radiografía de un feto femenino del 2.° trimestre que muestra ausencia del peroné. Obsérvese también que la pierna derecha es más corta y que el fémur y la tibia están curvados y son hipoplásicos. (Cortesía del Dr. Joseph R. Siebert, Children's Hospital and Regional Medical Center, Seattle, WA, EE.UU.). *C,* Radiografía que indica la ausencia parcial y fusión de los extremos inferiores de la tibia y el peroné (con muñón) de un niño de cinco años. (Cortesía del Dr. Prem S. Sahni, Department of Radiology, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.) *D,* Ausencia de los dedos centrales de las manos que ha originado una mano hendida. *E,* Ausencia de los dedos segundo a cuarto de los pies, dando lugar a un pie hendido. (Cortesía del Dr. A. E. Chudley, Department of Pediatrics and Child Health, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

- genes mutados, como en el caso de la braquidactilia o la osteogénesis imperfecta, una anomalía grave en la que se producen fracturas antes del nacimiento
- factores ambientales, por ejemplo, teratógenos como la talidomida
- una combinación de factores genéticos y ambientales *(herencia multifactorial),* como por ejemplo la luxación congénita de la cadera
- alteración vascular e isquemia, por ejemplo, anomalías de reducción de la extremidad



Figura 17 - 14. Diversos tipos de anomalías de las extremidades. Polidactilia de las manos *(A)* y pie *(B)*. Este trastorno es consecuencia de la formación de uno o más rayos digitales adicionales durante el período embrionario. Diversas formas de sindactilia que afectan a los dedos de las manos *(C)* y de los pies *(D)*. La sindactilia cutánea *(C)* constituye la manifestación más común de este trastorno y, probablemente, se debe a la muerte celular programada (apoptosis) incompleta en los tejidos situados entre los rayos digitales a lo largo de la vida embrionaria. La sindactilia del segundo y tercer dedos de los pies aparece en *(D)*. En la sindactilia ósea, los rayos digitales se fusionan debido a la muerte celular excesiva que produce fusión de los huesos. (Cortesía del Dr. A. E. Chudley, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital and University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

Los estudios experimentales refrendan la hipótesis que afirma que las influencias mecánicas durante el desarrollo intrauterino pueden causar algunas anomalías de las extremidades. Una cantidad reducida de líquido amniótico **(oligohidramnios)** se asocia habitualmente a deformaciones de las extremidades; sin embargo, todavía se discute la importancia de las influencias mecánicas intrauterinas sobre la deformación postural congénita.

Resumen del desarrollo de las extremidades

Las yemas de las extremidades aparecen hacia finales de la cuarta semana en forma de ligeras elevaciones de la pared corporal ventrolateral. Las yemas de las extremidades superiores se desarrollan unos dos días antes que las de las inferiores. Los tejidos de las yemas de las extremidades derivan de dos fuentes principales: el mesodermo y el ectodermo. El **reborde ectodérmico apical (REA)** ejerce una influencia inductora sobre el mesénquima de las extremidades, promoviendo el crecimiento y desarrollo de las mismas. Las yemas de las extremidades se alargan por proliferación de su mesénquima interno. La **muerte celular programada** constituye un mecanismo importante en el desarrollo de las extremidades; por ejemplo, en la formación de las escotaduras entre los rayos digitales. Los músculos de las extremidades proceden del mesénquima (células precursoras miógenas) que se origina en los somitas. Las células formadoras de músculo (mioblastos) dan lugar a masas musculares dorsales y ventrales. Los nervios crecen hacia las yemas



Figura 17-15. Recién nacido con deformaciones talipes equinovaro bilaterales (pie zambo). Obsérvese la hiperextensión y el curvamiento de los pies. (Cortesía del Dr. A. E. Chudley, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital and University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

de las extremidades después de haberse formado las masas musculares. Casi todos los vasos sanguíneos de las yemas surgen como brotes de la aorta y las venas cardinales.

En un principio, las extremidades en desarrollo se dirigen en sentido caudal; posteriormente, se proyectan ventralmente y, por último, rotan alrededor de sus ejes longitudinales. Las extremidades superiores e inferiores giran en direcciones opuestas y en grados diferentes. La mayoría de las anomalías de las extremidades son debidas a factores genéticos; sin embargo, es probable que numerosas anomalías sean consecuencia de la interacción de factores genéticos y ambientales (herencia multifactorial). Tan sólo se puede atribuir un número relativamente pequeño de anomalías de las extremidades a teratógenos ambientales concretos, salvo las producidas por la talidomida.

Problemas con orientación clínica

Caso 17-1

Una madre acudió a su pediatra después de observar que, cuando su hija de once meses de edad comenzó a ponerse de pie por sí misma, sus piernas parecían tener longitudes distintas.

- ¿Afecta la luxación congénita de la cadera más a las niñas que a los varones?
- ¿Suelen estar luxadas las articulaciones de la cadera de estas lactantes al nacer?
- ¿Cuáles son las causas probables de luxación congénita de la cadera?

Caso 17-2

Un niño varón nació con anomalías de las extremidades. Su madre afirmaba que uno de sus familiares había presentado una anomalía similar.

- ¿Son comunes las anomalías de las extremidades semejantes a las causadas por el fármaco talidomida?
- ¿Cuál fue el síndrome de malformación característico producido por la talidomida?
- Enumere las anomalías de las extremidades y otros defectos que suelen acompañar al síndrome de talidomida.

Caso 17-3

Un niño nació con un pie zambo. El médico explicó que se trataba de un tipo común de anomalía.

- ¿Cuál es el tipo más frecuente de pie zambo?
- ¿Cuál es su frecuencia?
- Describa los pies de los recién nacidos que presentan esta anomalía.

Caso 17-4

Un niño nació con membranas entre los dedos de las manos. El médico afirmó que era una anomalía menor que se podría corregir fácilmente con una intervención quirúrgica.

- ¿Es frecuente la sindactilia?
- ¿Ocurre con mayor frecuencia en las manos que en los pies?
- ¿Cuál es el fundamento embriológico de esta anomalía?

El análisis de estos problemas aparece al final del libro.

Bibliografía y lecturas recomendadas

Ambler CA, Nowicki JL, Burke AC, et al: Assembly of trunk and limb blood vessels involves extensive migration and vasculogenesis of somite-derived angioblasts. *Dev Biol 234*:352, 2001.

Brook WJ, Diaz-Benjumea FJ, Cohen SM: Organizing spatial pattern in limb development. *Ann Rev Cell Develop Biol 12*:161, 1996.

Budorick NE: The fetal musculoskeletal system. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Clark RM, Marker PC, Kingsley DM, et al: A novel candidate gene for mouse and human preaxial polydactyly with altered expression in limbs of hemimelic extra-toes mutant mice. *Genomics 67*:19, 2000.

Cohn MJ, Patel K, Krumlauf R, et al: Hox 9 genes and vertebrate limb specification. *Nature 387*:97, 1997.

Dahn RD, Fallon JF: Limiting outgrowth: BMPs as negative regulators in limb development. *BioEssays 21*:721, 1999.

Guidera KJ, Ganey TM, Keneally CR, Ogden JA: The embrology of lower-extremity torsion. *Clin Orthop 259*:17, 1994.

Hinrichsen KV, Jacob HJ, Jacob M, et al: Principles of ontogenesis of leg and foot in man. *Ann Anat 176*:121, 1994.

Hoffinger SA: Evaluation and management of pediatric foot deformities. *Pediatr Clin North Am 43*:1091, 1996.

Kabak S, Boizow L: Organogenese des Extremitätenskeletts und der Extremitätengelenke beim Menschenembryo. *Anat Anz 170*:349, 1990.

Lamb AH: Aspects of peripheral motor system development. *Aust Paediatr J 24 (Suppl 1)*:37, 1988.

Lenz W, Knapp K: Foetal malformations due to thalidomide. *Ger Med Mon 7*:253, 1962.

Levinsohn EM, Hootnick DR, Packard DS Jr: Consistent arterial abnormalities associated with a variety of congenital malformations of the lower limb. *Invest Radiol 26*:364, 1991.

Maldjian C, Hofkin S, Bonakdarpour A, et al: Abnormalities of the pediatric foot. *Acad Radiol 6*:191, 1999.

Marini JC, Gerber NL: Osteogenesis imperfecta. *JAMA 277*:746, 1997.

Martin GR: The roles of FGFs in the early development of vertebrate limbs. *Genes Dev 12*:1571, 1998.

Moore KL, Dalley AF: *Clinically Oriented Anatomy*, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999.

Muragaki Y, Mundlos S, Upton J, Olsen BR: Altered growth and branching patterns in synpolydactyly caused by mutations in HoxD13. *Science 272*:548, 1996.

O'Rahilly R, Müller F: *Developmental Stages in Human Embryos*. Washington, Carnegie Institution of Washington, 1987.

Revest J-M, Spencer-Dene B, Kerr K, et al: Fibroblast growth factor receptor 2-IIIb acts upstream of *Shh* and *Fgf4* and is required for limb bud maintenance but not for the induction of *Fgf8, Fgf10, Msx1*, or *Bmp4*. *Dev Biology 231*:47, 2001.

Riddle RD, Tabin CJ: How limbs develop. *Sci Am 280*:74, 1999.

Robertson WW Jr, Corbett D: Congenital clubfoot. *Clin Orthop Rel Res 338*:14–18, 1997.

Slack J: *Essential Developmental Biology*. Oxford, Blackwell Science, 2001.

Van Heest AE: Congenital disorders of the hand and upper extremity. *Pediatr Clin North Am 43*:1113, 1996.

Van Allen MI: Structural anomalies resulting from vascular disruption. *Pediatr Clin North Am 39*:255, 1992.

Vargesson N, Kostakopoulou K, Drossopoulou G, et al: Characterisation of Hoxa gene expression in the chick limb bud in response of FGF. *Dev Dyn 220*:87, 2001.

Watson S: The principles of management of congenital anomalies of the upper limb. *Arch Dis Child 83*:10, 2000.

Zou H, Niswander L: Requirement for BMP signaling in interdigital apoptosis and scale formation. *Science 272*:738, 1996.

18

El sistema nervioso

El sistema nervioso consta de tres partes principales:

- *Sistema nervioso central* (SNC), que incluye el encéfalo y la médula espinal.
- *Sistema nervioso periférico* (SNP), que incluye las neuronas (células nerviosas) externas al SNC y los nervios craneales y raquídeos, los cuales unen el encéfalo y la médula espinal con las estructuras periféricas.
- *Sistema nervioso autónomo* (SNA), el cual posee partes tanto en el SNC como en el SNP y está formado por neuronas que inervan al músculo liso, el músculo cardíaco o el epitelio glandular, o combinaciones de estos tejidos.

Origen del sistema nervioso

El sistema nervioso se desarrolla a partir de la **placa neural** (Figura 18-1*A*), un área engrosada en forma de zapatilla de ectodermo embrionario. La notocorda y el mesodermo paraxial son los que inducen la diferenciación del ectodermo suprayacente que originará la placa neural. Entre las moléculas de señalización parecen estar implicada la familia del *factor del crecimiento transformante* β (TGF-β), que induce la activina y los *factores de crecimiento fibroblástico* (FGF). La formación de los pliegues neurales, tubo neural y la cresta neural a partir de la placa neural se ilustra en la Figura 18-1*B* a *F*.

- El **tubo neural** se diferencia en el SNC, formado por encéfalo y médula espinal.
- La **cresta neural** da lugar a células que constituyen la mayor parte del SNP y SNA, compuestos por ganglios craneales, raquídeos y autónomos.

La formación del tubo neural o **neurulación** se inicia a principios de la cuarta semana (22 a 23 días) en la región de los pares cuarto a sexto de somitas. En esta fase, los dos tercios craneales de la placa y el tubo neurales hasta el nivel del cuarto par de somitas, representan el futuro encéfalo, mientras que el tercio caudal de la placa neural representa la futura médula espinal. La fusión de los pliegues neurales se produce en direcciones craneal y caudal hasta tan sólo quedar abiertas unas áreas pequeñas en ambos extremos (Figura 18-2*A* y *B*). En esas regiones, la luz del tubo neural o **conducto neural** se comunica libremente con la cavidad amniótica (véase Figura 18-2*C*). La abertura craneal, el **neuroporo rostral,** se cierra alrededor del día 25 y el **neuroporo caudal** lo hace unos dos días después (véase Figura 18-2*D*). El *cierre de los neuroporos* coincide con el establecimiento de la circulación vascular sanguínea para el tubo neural. Las paredes del tubo neural sufren un engrosamiento y forman el encéfalo y la médula espinal (Figura 18-3). El conducto neural se convierte en el *sistema ventricular del encéfalo* y el *canal central* de la médula espinal.

Falta de fusión del tubo neural

Las observaciones de estudios en animales de laboratorio permitieron formular una hipótesis que afirma que existen múltiples sitios de cierre, probablemente cinco, implicados en la formación del tubo neural en humanos. La falta de cierre del sitio 1 origina espina bífida quística; si se afecta el sitio 2, aparece meroanencefalia (anencefalia); cuando están implicados los sitios 2, 4 y 1, se produce craneorraquisquisis, y la falta de fusión del sitio 3 es poco frecuente. En secciones posteriores se ofrecen descripciones de estas anomalías del tubo neural (ATN). Se ha sugerido que la región más caudal podría contar con un quinto sitio de cierre de la segunda vértebra lumbar a la segunda vértebra sacra y que el cierre por debajo de esta última se realiza mediante neurulación secundaria. El análisis epidemiológico de los niños nacidos con ATN apoya la existencia de múltiples sitios de cierre en el tubo neural en humanos.

Desarrollo de la médula espinal

El tubo neural caudal al cuarto par de somitas constituye la médula espinal (véanse Figuras 18-3 y 18-4). Las paredes laterales del tubo neural se engrosan y reducen de forma gradual el tamaño del canal neural hasta que sólo está presente un reducido **canal central** de la médula espinal entre la novena y la décima semanas (véase Figura 18-4*C*). En un principio, la pared del tubo neural está compuesta por un neuroepitelio cilíndrico seudoestratificado grueso (véase Figura 18-4*D*). Estas células neuroepiteliales constituyen la **zona ventricular** (capa ependimaria) que da lugar a todas las neuronas y células macrogliales (macroglía) de la médula espinal (Figura 18-5). Las células macrogiales son las células neurogliales más grandes (como astrocitos y oligodendrocitos). En poco tiempo se puede reconocer una **zona marginal** compuesta por las partes externas de las células neuroepiteliales (véase Figura 18-4*E*). Esta zona se convierte gradualmente en la *sustancia blanca de la médula espinal* a medida que los axones crecen hacia ella desde los cuerpos de las células nerviosas de la médula espinal, ganglios raquídeos y encéfalo. Algunas células neuroepiteliales en división de la zona ventricular se diferencian en las neuronas primitivas o **neuroblastos.** Estas células embrionarias forman una **zona intermedia** (capa del manto) entre las zonas ventricular y marginal. Los neuroblastos se transforman en neuronas al desarrollar procesos citoplasmáticos (véase Figura 18-5).

Las células primitivas de soporte del sistema nervioso central, los **glioblastos** (espongioblastos), se diferencian a partir de células neuroepiteliales, principalmente después de haber finalizado la formación de neuroblastos. Los glioblastos migran desde la zona ventricular hacia las zonas intermedia y marginal. Algunos de ellos se convierten en **astroblastos** y, posteriormente, en *astrocitos*, mientras que otros se transforman en **oligodendroblastos** y, por último, en **oligodendrocitos** (véase Figura 18-5). Cuando las células neuroepiteliales dejan de producir neuroblastos y glioblastos, se diferencian en *células ependimarias*, las cuales forman el **epéndimo** (epitelio ependimario) que reviste el canal central de la médula espinal.

Las **células microgliales** (microglía), diseminadas en las sustancias gris y blanca, son células pequeñas derivadas de *células mesenquimales* (véase Figura 18-5). Las células microgliales penetran en el sistema nervioso central en una fase bastante tardía del período fetal después de haber sido invadido por los vasos sanguíneos. La microglía se origina en la médula ósea y forma parte de la población mononuclear fagocítica.

La proliferación y diferenciación de las células neuroepiteliales en la médula espinal en desarrollo producen paredes gruesas y las placas delgadas del techo y el suelo

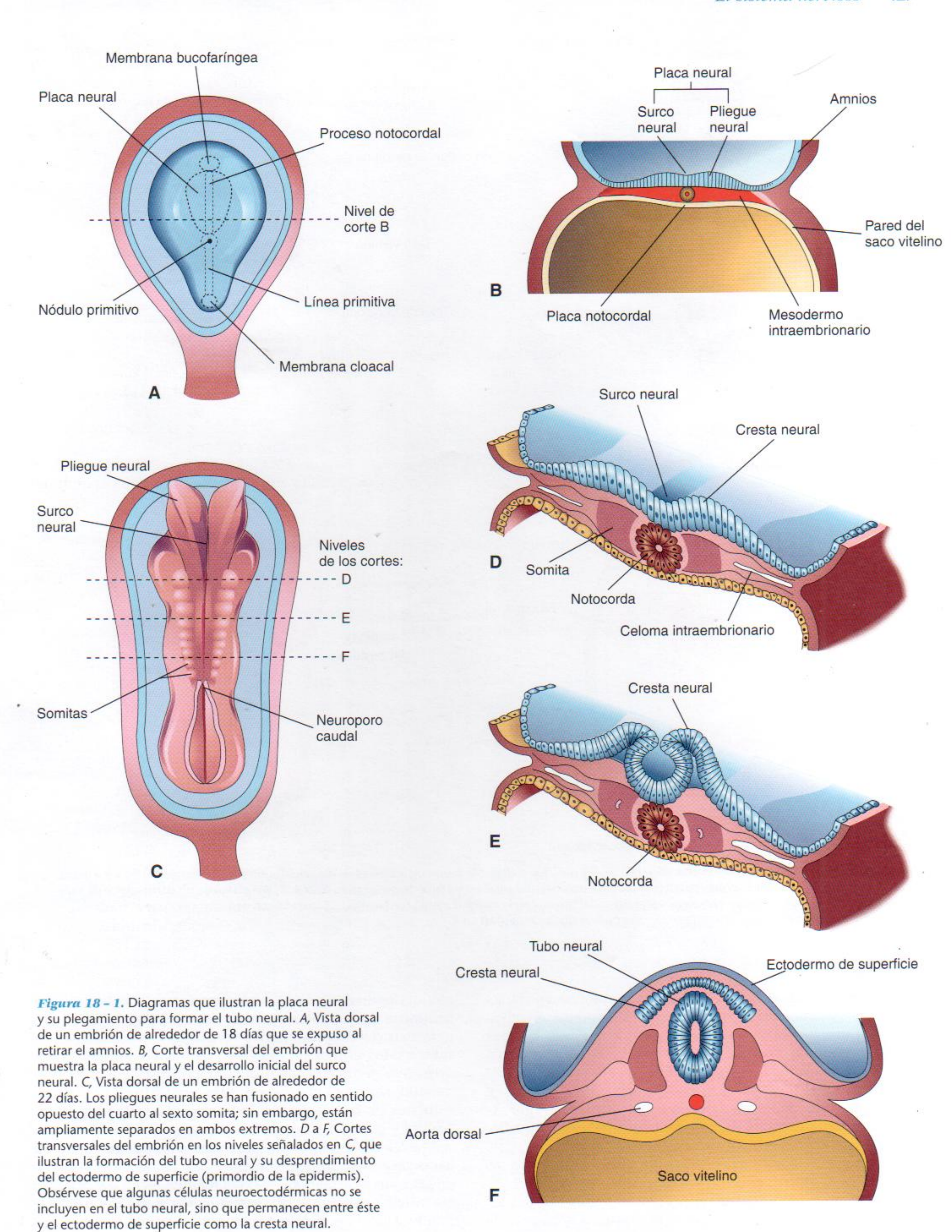


Figura 18 - 1. Diagramas que ilustran la placa neural y su plegamiento para formar el tubo neural. *A,* Vista dorsal de un embrión de alrededor de 18 días que se expuso al retirar el amnios. *B,* Corte transversal del embrión que muestra la placa neural y el desarrollo inicial del surco neural. *C,* Vista dorsal de un embrión de alrededor de 22 días. Los pliegues neurales se han fusionado en sentido opuesto del cuarto al sexto somita; sin embargo, están ampliamente separados en ambos extremos. *D* a *F,* Cortes transversales del embrión en los niveles señalados en *C,* que ilustran la formación del tubo neural y su desprendimiento del ectodermo de superficie (primordio de la epidermis). Obsérvese que algunas células neuroectodérmicas no se incluyen en el tubo neural, sino que permanecen entre éste y el ectodermo de superficie como la cresta neural.

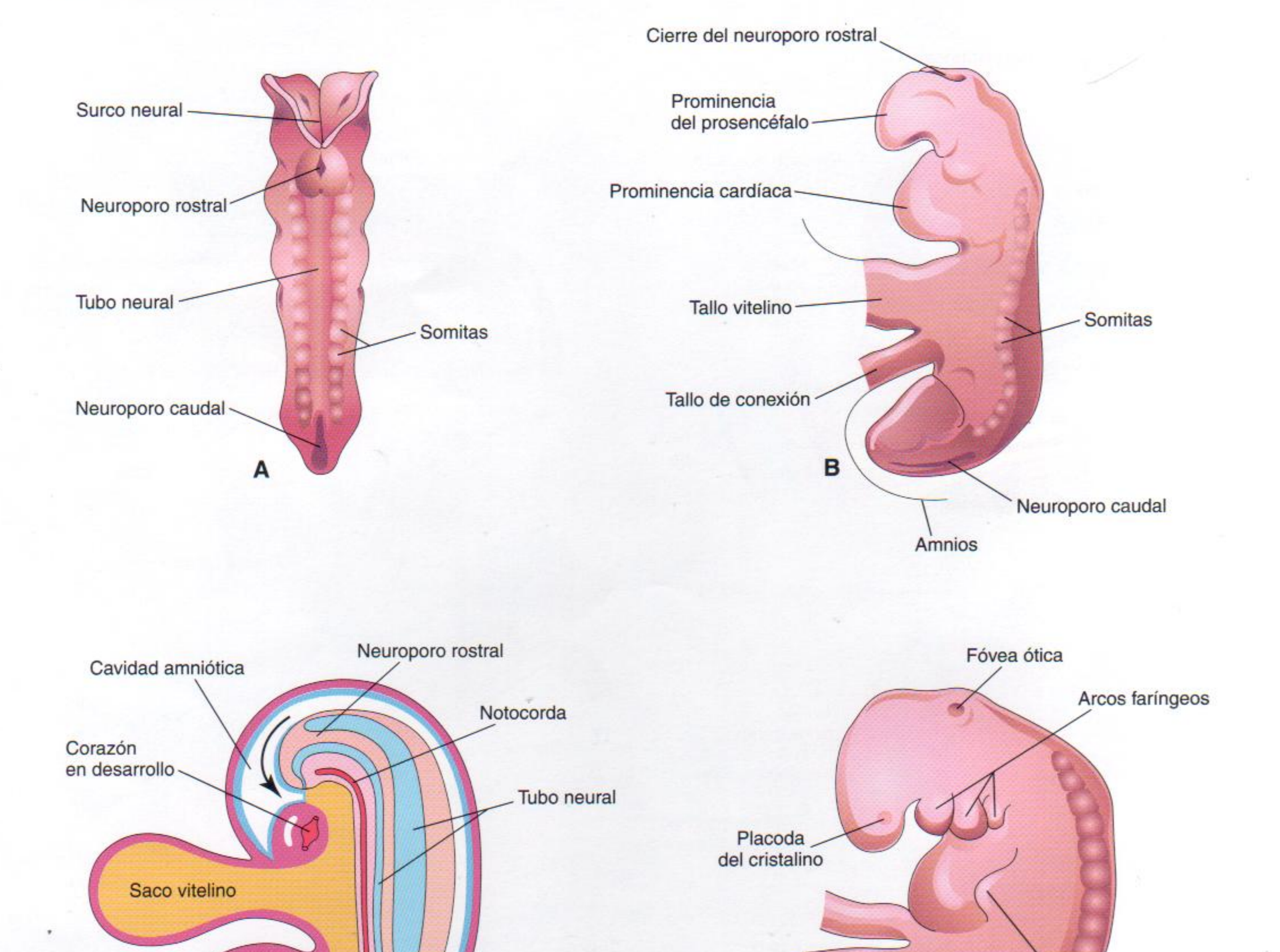


Figura 18 - 2. *A,* Vista dorsal de un embrión de unos 23 días que muestra la fusión de los pliegues neurales formando el tubo neural. *B,* Vista lateral de un embrión de unos 24 días que muestra la prominencia del prosencéfalo y cierre del neuroporo rostral. *C,* Diagrama de un corte sagital de este embrión que muestra la comunicación pasajera del canal neural con la cavidad amniótica *(flechas)*. *D,* Vista lateral de un embrión de alrededor de 27 días. Obsérvese que se han cerrado los neuroporos que se muestran en *B.*

(véase Figura 18-4*B*). El engrosamiento diferencial de las paredes laterales de la médula espinal produce en poco tiempo un surco longitudinal superficial en cada lado, el **surco limitante** (véanse Figuras 18-4*B* y 18-6). Este surco separa la parte dorsal o **placa alar** (lámina) de la ventral o **placa basal** (lámina). Las placas alar y basal producen abultamientos longitudinales que se extienden por la mayoría de la longitud de la médula espinal en desarrollo. Esta separación regional tiene una gran importancia, ya que las placas alar y basal se asocian posteriormente a las funciones aferente y eferente, respectivamente.

Los cuerpos celulares de las placas alares forman las columnas de sustancia gris que se extienden a lo largo de la médula espinal. En cortes transversales de la médula, estas columnas son las **astas (grises) dorsales** (Figura 18-7). Las neuronas de estas columnas constituyen los núcleos aferentes y los grupos de éstos forman las **columnas grises dorsales.** A medida que las placas alares aumentan de tamaño, se forma el **surco medio posterior.** Los cuerpos celulares de las placas basales forman las columnas grises ventral y lateral. En cortes transversales de la médula espinal, estas columnas representan las **astas ventrales** y las **astas laterales,** respectivamente. Los axones de las células de las astas ventrales salen de la médula espinal y originan las **raíces ventrales de los nervios raquídeos** (véase Figura 18-7). Conforme aumentan de tamaño, las placas

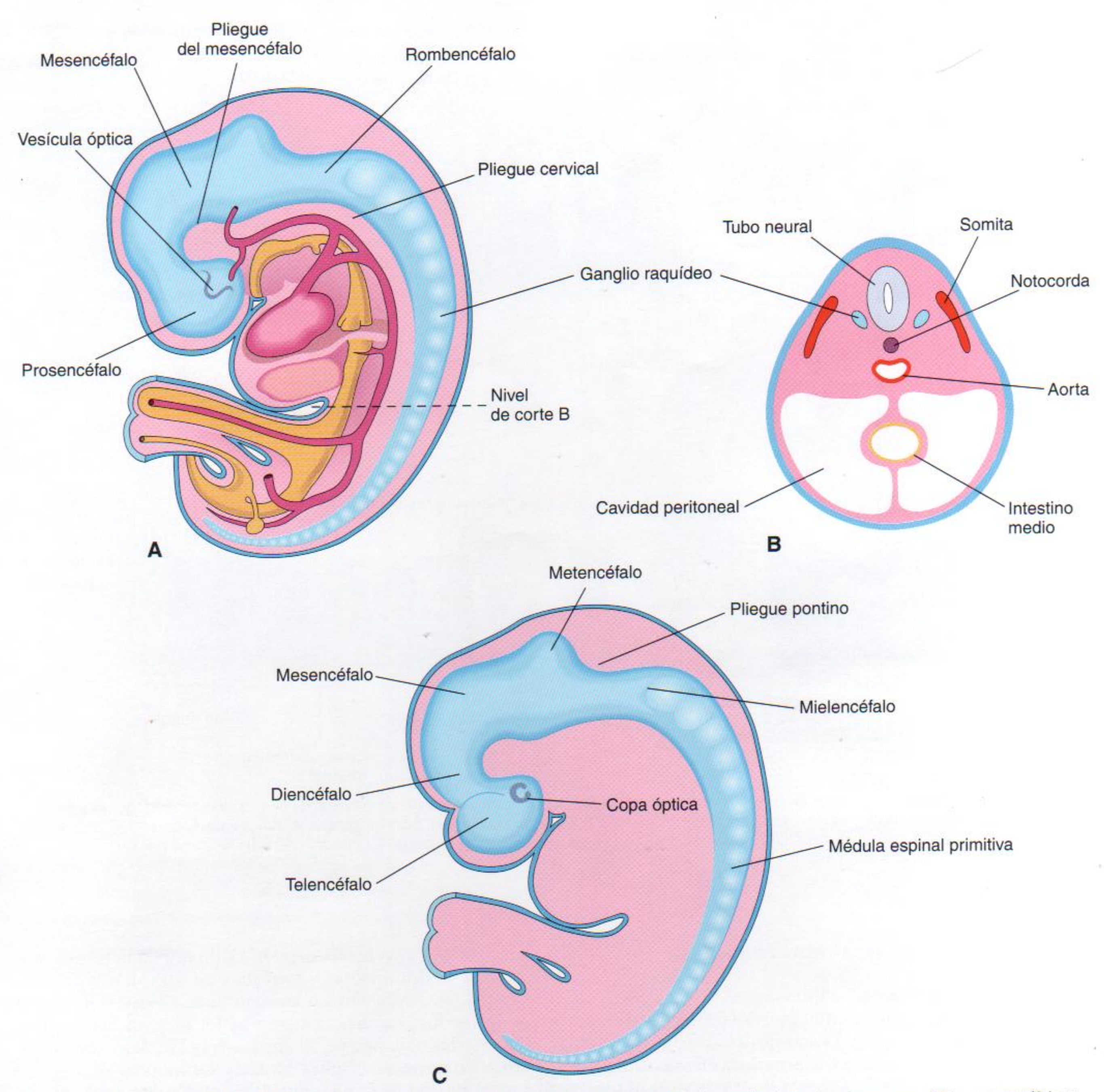


Figura 18 - 3. A, Vista lateral de un embrión de alrededor de 28 días que muestra las tres vesículas cerebrales primarias: prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo. Dos pliegues delimitan las divisiones primarias del encéfalo. *B,* Corte transversal de este embrión que muestra el tubo neural que se desarrollará hacia la médula espinal en esta región. También se señalan los ganglios raquídeos derivados de la cresta neural. *C,* Esquema de la parte lateral del sistema nervioso central de un embrión de seis semanas que muestra las vesículas cerebrales secundarias y la flexura pontina. El pliegue se produce a medida que el encéfalo crece con rapidez.

basales se abultan ventralmente en cada lado del plano medio, dando lugar al **tabique medio ventral** y se desarrolla un surco longitudinal profundo, el **surco medio anterior,** en la superficie ventral de la médula espinal.

Desarrollo de los ganglios raquídeos

Las neuronas unipolares de los ganglios raquídeos (ganglios de la raíz dorsal) derivan de **células de la cresta neural** (Figuras 18-8 y 18-9). Al principio, los axones de las células de los ganglios raquídeos son bipolares, pero pronto se unen las dos prolongaciones en forma de T. Ambas prolongaciones de las células de los ganglios raquídeos poseen las características estructurales de los axones, pero la prolongación periférica es una dendrita puesto que existe conducción hacia el cuerpo celular. Los procesos periféricos de las **células de los ganglios raquídeos** pasan por los nervios raquídeos hacia terminaciones sensitivas en estructuras somáticas o viscerales (véase Figura 18-8). Las prolongaciones centrales entran en la médula espinal y constituyen las **raíces dorsales de los nervios raquídeos.**

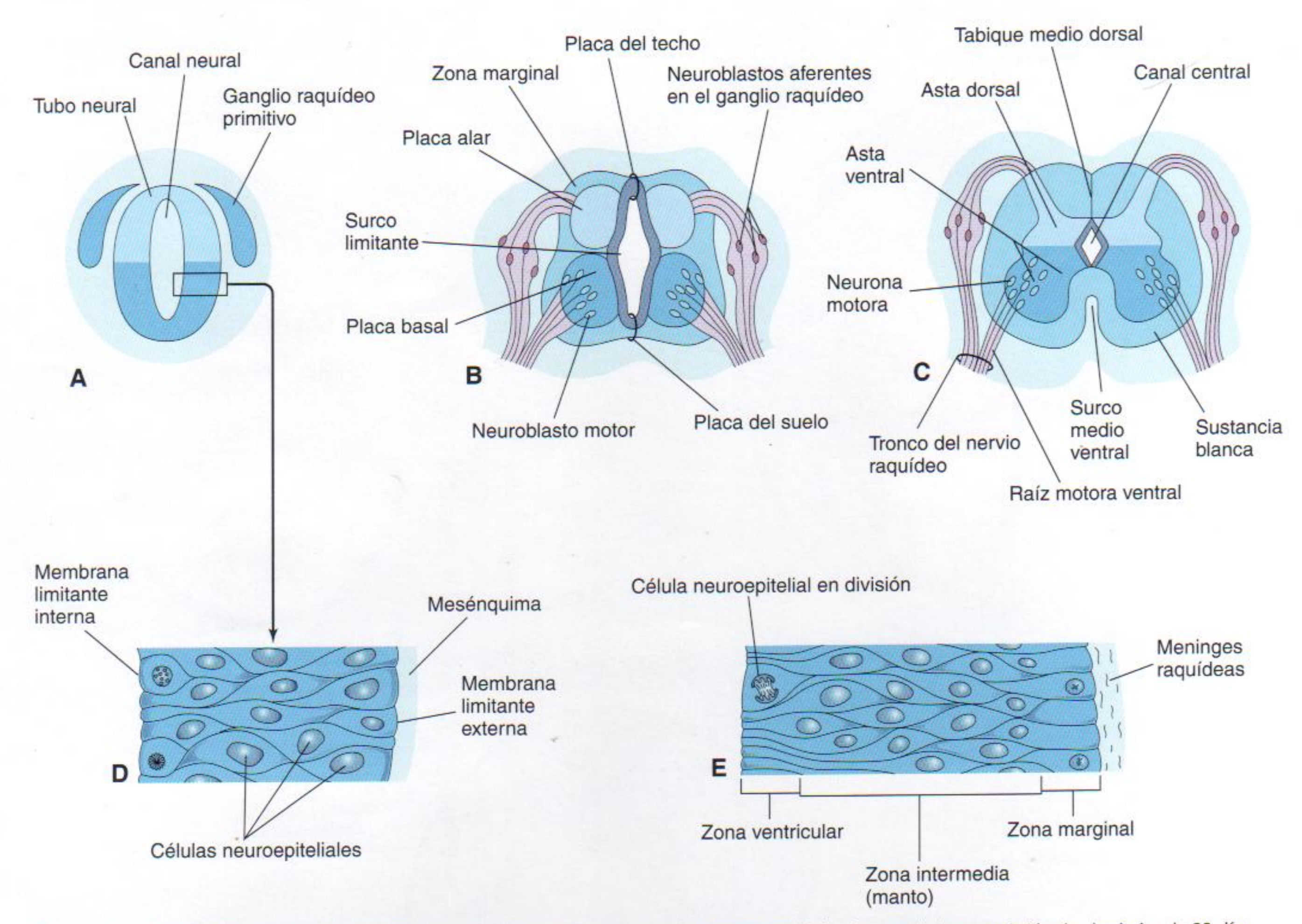


Figura 18 - 4. Diagramas que ilustran el desarrollo de la médula espinal. *A,* Corte transversal del tubo neural de un embrión de alrededor de 23 días. *B* y *C,* Cortes similares a la sexta y novena semanas, respectivamente. *D,* Corte de la pared del tubo neural que se indica en *A. E,* Corte de la pared de la médula espinal en desarrollo que muestra sus tres zonas. En *A* a *C,* Obsérvese que el conducto del tubo neural se ha convertido en el canal central de la médula espinal.

Desarrollo de las meninges raquídeas

El mesénquima que rodea al tubo neural (Figura 18-4*E*) se condensa y forma una membrana denominada *meninge primitiva* (membrana), cuya capa externa sufre un engrosamiento para constituir la **duramadre** (Figura 18-10). La capa interna sigue siendo delgada y forma la **piamadre** y la **sustancia aracnoidea;** en conjunto, estas capas forman las leptomeninges. Las **células de la cresta neural** se mezclan con el mesénquima, formando las **leptomeninges,** y parecen estar implicadas en la función de la piamadre. Dentro de las leptomeninges aparecen espacios rellenos de líquido que enseguida se unen para formar el **espacio subaracnoideo.** El origen de la piamadre y la aracnoides a partir de una única capa queda indicado en el adulto por las **trabéculas aracnoideas,** numerosas bandas delicadas de tejido conjuntivo que pasan entre la piamadre y la aracnoides. El **líquido cefalorraquídeo (LCR)** embrionario inicia su formación a lo largo de la quinta semana.

Cambios de posición de la médula espinal

La médula espinal del embrión se extiende a lo largo de todo el conducto vertebral (véase Figura 18-10*A*). Los nervios raquídeos pasan a través de los agujeros invertebrales cerca de sus niveles de origen. Dado que la columna vertebral y la duramadre crecen más deprisa que la médula espinal, esta relación no se mantiene. El extremo caudal de la médula espinal cada vez se localiza en niveles más altos. A los seis meses, se sitúa a nivel de la primera vértebra sacra (véase Figura 18-10*B*). La médula espinal del recién nacido termina a nivel de la segunda o tercera vértebras lumbares (véase Figura 18-10*C*). La médula espinal del adulto termina habitualmente en el borde inferior de la primera vértebra lumbar. Se trata de un nivel promedio, ya que el extremo caudal de la médula espinal se puede situar más alto (a nivel de la 12 vértebra torácica) o más bajo (a nivel de la tercera vértebra lumbar). Como consecuencia de ello, las raíces de los nervios raquídeos, especialmente de aquellos de los segmentos lumbar y sacro, siguen una trayectoria oblicua desde la médula espinal hacia el nivel correspondiente de la columna vertebral. Las raíces nerviosas situadas por debajo del nivel de la médula, el **cono medular** (L. *conus medullaris*), forman un haz de raíces nerviosas, la **cola de caballo** (L., *cauda equina*). A pesar de que la duramadre y la aracnoides suelen terminar en la vértebra S2 en adultos, la piamadre no lo hace. En posición distal respecto al extremo caudal de la médula espinal, la piamadre forma un filamento fibroso

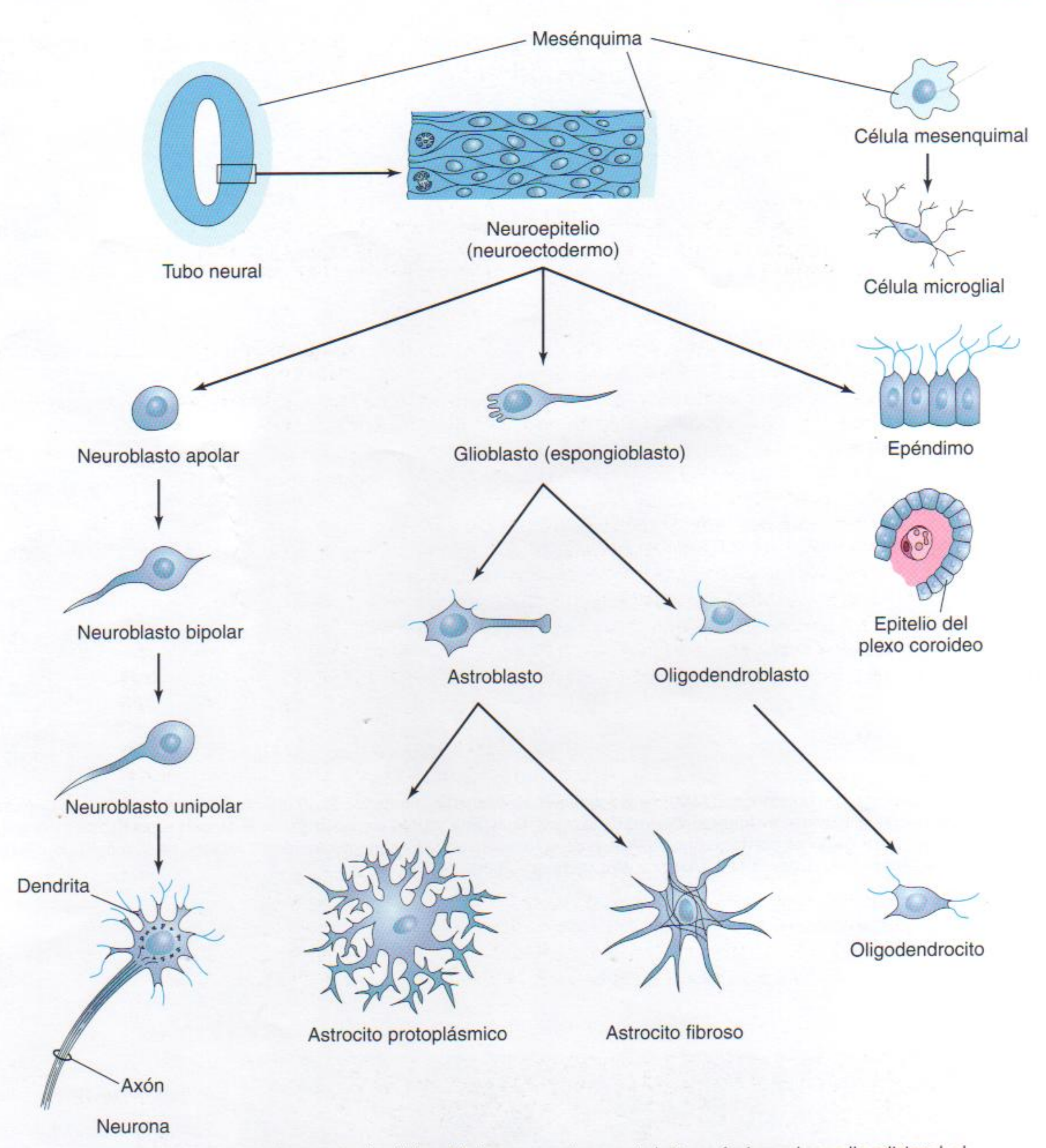


Figura 18 - 5. Esquemas de la histogenia de células del sistema nervioso central. Después de un desarrollo adicional, el neuroblasto multipolar *(inferior izquierda)* se transforma en una célula nerviosa o neurona. Las células neuroepiteliales originan todas las neuronas y células macrogliales. Las células microgliales derivan de células mesenquimales que invaden el sistema nervioso en desarrollo con los vasos sanguíneos.

largo, el **filum terminale,** que indica la línea de regresión del extremo caudal de la médula espinal embrionaria (Figura 18-10*C*). Este filamento se extiende desde el cono medular y se fija al periostio en la primera vértebra coccígea.

Mielinización de las fibras nerviosas

Las vainas de mielina comienzan a formarse durante el período fetal tardío y el proceso continúa durante el primer año de vida. Las proteínas básicas de mielina, una familia de isoformas polipeptídicas relacionadas, son esenciales en la mielinización. Por lo general, los grupos de fibras se mielinizan aproximadamente al mismo tiempo que comienzan a funcionar. Las **vainas de mielina** que rodean a las fibras nerviosas dentro de la médula espinal están compuestas de **oligodendrocitos,** cuyas membranas plasmáticas rodean al axón, formando diversas capas (Figura 18-11*F* a *H*). Las vainas de mielina depositadas alrededor de los axones de las fibras nerviosas periféricas están formadas por las membranas plasmáticas de las **células de neurolemma** (células de Schwann), las cuales son análogas a los oligodendrocitos. Estas células neurogliales derivan de las **células de la cresta neural** que migran periféricamente y rodean a los axones de las neuronas motoras somáticas y las neuronas motoras autónomas preglanglionares a su salida del sistema nervioso central (véanse Figuras 18-8 y 18-11*A* a *E*). Asimismo, estas células rodean las prolongaciones central y periférica de las neuronas sensitivas somáticas y viscerales, así como los axones de las neuronas motoras autónomas postsináp-

Placa del techo
Raíz dorsal del nervio raquídeo
Placa alar
Surco limitante
Canal central
Neuroepitelio
Ganglio raquídeo (raíz dorsal)
Placa basal
Placa del suelo
Cuerpo de la vértebra en desarrollo
Raíz ventral del nervio raquídeo

Figura 18 - 6. Corte transversal de un embrión (×100) en el estadio 16 de Carnegie, alrededor de 40 días. La raíz ventral del nervio raquídeo está formada por fibras nerviosas que surgen de los neuroblastos de la placa basal (asta ventral en desarrollo de la médula espinal), mientras que la raíz dorsal está formada por prolongaciones nerviosas que provienen de los neuroblastos del ganglio raquídeo. (Tomado de Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embryology*, 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2000.)

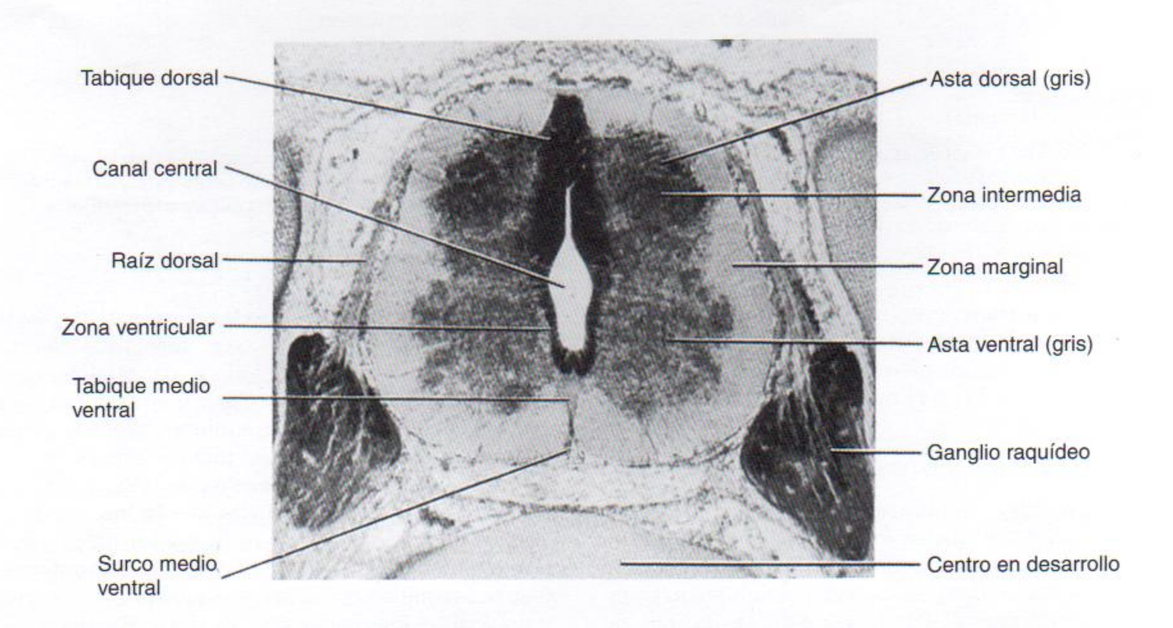


Figura 18 - 7. Microfotografía de un corte transversal de la médula espinal en desarrollo en un embrión humano en el estadio 20 de Carnegie de alrededor de 50 días (×60). (Cortesía del profesor Jean Hay [jubilado], Department of Anatomy, University of Manitoba, Winnipeg, Canadá.)

Cresta neural
Células de la cresta neural
Tubo neural
Células de la cresta neural
Asta dorsal
Médula espinal
Raíz dorsal
Ganglio raquídeo
Localización del asta lateral
Asta ventral
Raíz ventral
Nervio raquídeo
Ramas comunicantes blancas
Neurona unipolar (célula del ganglio raquídeo)
Célula satélite
Célula de Schwann (de la vaina neurilemal)
Neurona multipolar (célula del ganglio simpático)
Melanocito
Ganglio del tronco simpático
Ganglio celíaco
Plexo en el aparato intestinal
Ganglio renal
Glándula suprarrenal
Médula suprarrenal (células cromafines)

Figura 18 - 8. Diagramas que indican los derivados de la cresta neural. Las células de la cresta neural también se diferencian en las células de los ganglios aferentes de los pares craneales y muchas otras estructuras (véase Capítulo 5). Asimismo se ilustra la formación de un nervio raquídeo.

ticas. Hacia principios de la semana 20, las fibras nerviosas periféricas tienen un aspecto blanquecino como consecuencia del depósito de mielina. Las raíces motoras se mielinizan antes que las sensitivas.

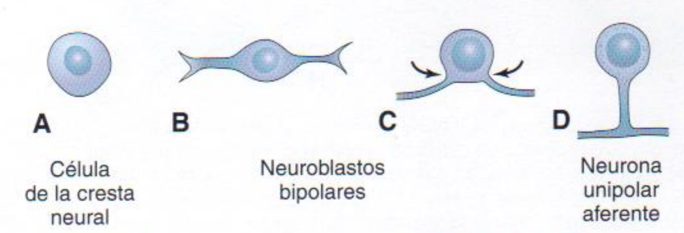


Figura 18 - 9. *A* a *D,* Diagramas de fases sucesivas de la diferenciación de una célula de la cresta neural en una neurona aferente unipolar de un ganglio raquídeo.

Anomalías congénitas de la médula espinal

La mayoría de las anomalías congénitas de la médula espinal se deben al cierre defectuoso del tubo neural durante la cuarta semana del desarrollo. Estas **anomalías del tubo neural (ATN)** afectan a los tejidos que recubren la médula: meninges, arcos vertebrales, músculos y piel (Figura 18-12*B* a *D*). Las anomalías que afectan a los arcos vertebrales se conocen como **espina bífida.** Este término se refiere a la *ausencia de fusión de las mitades primitivas de los arcos vertebrales,* que comparten todos los tipos de espina bífida. Varias anomalías también afectan a la médula espinal y a las meninges. La espina bífida comprende desde tipos con importancia clínica hasta anomalías menores que carecen de ella.

Cuerpo vertebral
Médula espinal
Médula espinal
L_1
Duramadre
Piamadre
Aracnoides
Cono medular
L_3
Filum terminal
S_1
Raíz del primer nervio sacro
Ganglio raquídeo
Cono medular
Raíz del primer nervio sacro
C_1
Extremo del saco de la duramadre
Fijación de la duramadre
A
B
C
D

Figura 18 - 10. Diagramas que señalan la posición del extremo caudal de la médula espinal en relación con la columna vertebral y las meninges en diversas etapas del desarrollo. También se ilustra la inclinación creciente de la raíz del primer nervio sacro. *A,* 8 semanas. *B,* 24 semanas. *C,* Recién nacido. *D,* Adulto.

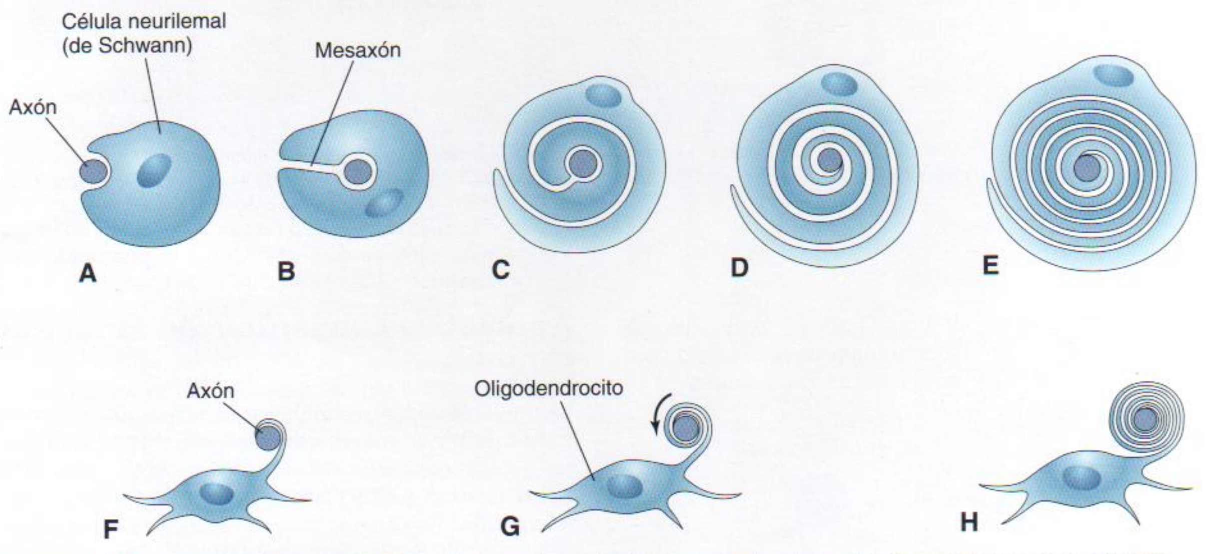


Figura 18 - 11. Diagramas de la mielinización de fibras nerviosas. *A* a *E,* Etapas sucesivas de la mielinización de un axón de una fibra nerviosa periférica por una célula neurilemal. En primer lugar, el axón indenta la célula; a continuación, la célula gira alrededor del axón, a medida que se alarga el mesaxón (lugar de invaginación). El citoplasma situado entre las capas de la membrana celular se condensa de manera gradual. El citoplasma permanece en la parte interna de la vaina entre la mielina y el axón. *F* a *H,* Etapas sucesivas de la mielinización de una fibra nerviosa del SNC por un oligodendrocito. Una prolongación de la célula neuroglial envuelve al axón, mientras las capas de citoplasma participantes se mueven hacia el cuerpo de la célula.

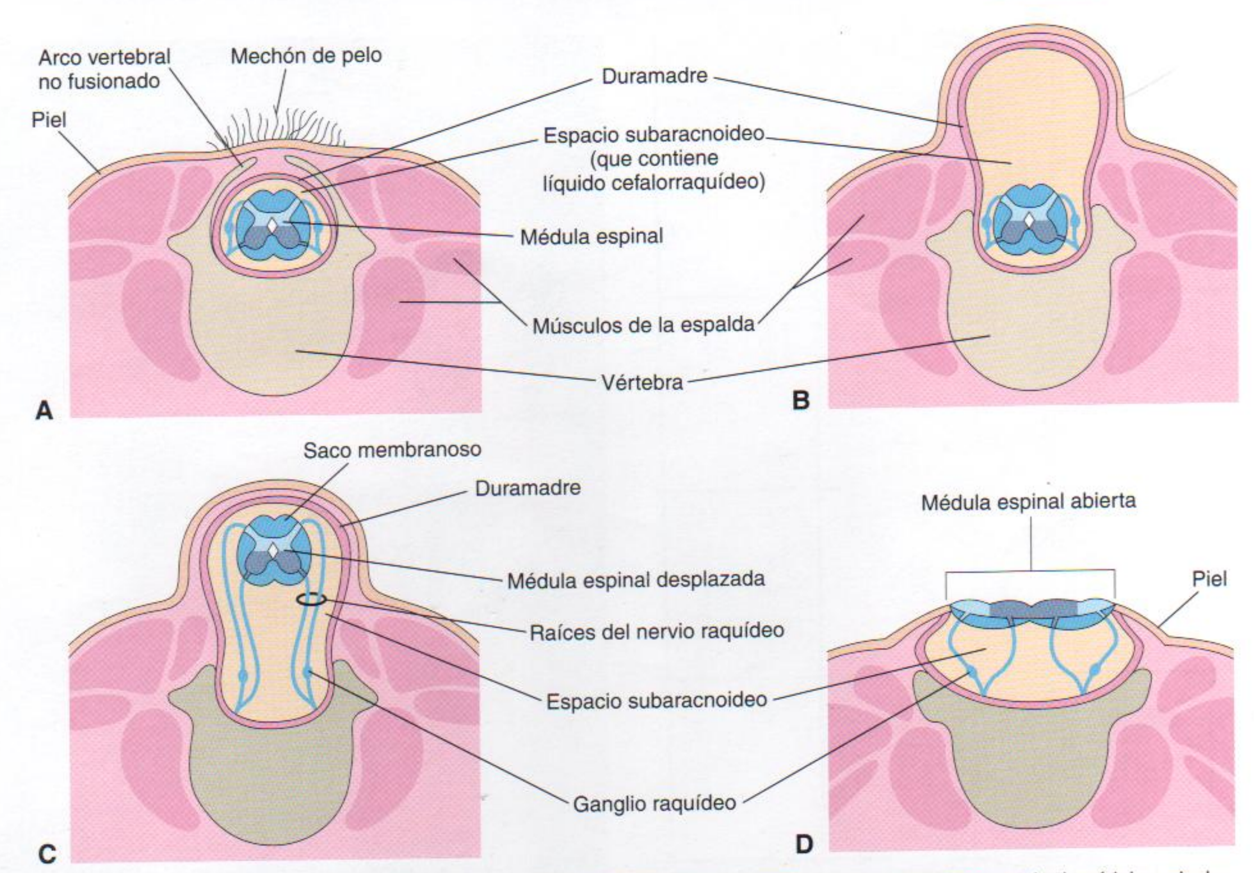


Figura 18 - 12. Diagramas de diversos tipos de espina bífida y anomalías acompañantes comunes del arco vertebral, médula espinal y meninges. *A,* Espina bífida oculta. Obsérvese el arco vertebral no fusionado. *B,* Espina bífida con meningocele. *C,* Espina bífida con mielomeningocele. *D,* Espina bífida con mielosquisis. Los tipos ilustrados en *B* a *D* se denominan espina bífida quística debido al saco en forma de quiste que se asocia a ellos.

Espina bífida oculta

Esta *anomalía del arco vertebral* se debe a la falta de crecimiento normal y de fusión en el plano medio de sus mitades embrionarias (véase Figura 18-12*A*). La espina bífida oculta ocurre en las vértebras L5 o S1 en alrededor del 10% de las personas por lo demás normales. En su forma más leve, el único indicio de su presencia puede ser un pequeño hoyuelo con un mechón de pelo (Figura 18-13). La espina bífida oculta no suele producir ningún síntoma clínico. Un pequeño porcentaje de niños afectados tiene defectos importantes desde el punto de vista funcional de la médula espinal y raíces dorsales subyacentes.

Seno dérmico raquídeo

Se puede relacionar la existencia de un pequeño hoyuelo cutáneo en el plano medio de la región sacra de la espalda con un seno dérmico raquídeo (Figura 18-14). El hoyuelo indica la región de cierre del neuroporo caudal a finales de la cuarta semana y representa, por tanto, el último lugar de separación entre el ectodermo de superficie y el tubo neural. En algunos casos, el hoyuelo está conectado con la duramadre por medio de un cordón fibroso.

Espina bífida quística

Los tipos de espina bífida grave, que cursan con salida de la médula espinal o las meninges a través de la anomalía en los arcos vertebrales, se conocen en conjunto como *espina bífida quística* por el saco a modo de quiste que se asocia a ellos (véanse Figuras 18-12*B* a *D,* 18-15 y 18-16). La espina bífida quística aparece en alrededor de uno de cada 1.000 nacimientos. Cuando el saco contiene meninges y líquido cefalorraquídeo, la anomalía se denomina **espina bífida con meningocele** (véase Figura 18-12*B*). La posición de la médula espinal y las raíces raquídeas es normal, pero pueden existir anomalías de la médula espinal. En el caso que la médula espinal o las raíces nerviosas estén dentro del saco, la anomalía se conoce como **espina bífida con mielomeningocele** (véanse Figuras 18-12*C,* 18-16 y 18-17). *Mielo* se refiere a la médula espinal (Gr. *Myelos,* médula). Los meningoceles son raros en comparación con los mielomeningoceles.

La incidencia de espina bífida quística exhibe una variabilidad geográfica considerable. Por ejemplo, en las Islas Británicas, su incidencia oscila entre 4,2 por 1.000 recién nacidos en el sur de Gales y 1,5 por 1.000 nacimientos en el sudeste de Inglaterra. Los casos graves de espina bífida en los que el meningomielocele afecta a varias vértebras se suelen relacionar con ausencia parcial del encéfalo [**meroanencefalia** o **anencefalia** (véanse Figuras 18-14 y 18-19)]. La espina bífida quística muestra grados diversos de deficiencia neurológica, en función de la posición y el grado de la lesión. Por lo general existe una pérdida de sensación en el dermatomo correspondiente y parálisis muscular esquelética total o parcial. El nivel de la lesión determina el área de anestesia (área de piel sin sensación) y los músculos afectados. La **parálisis**

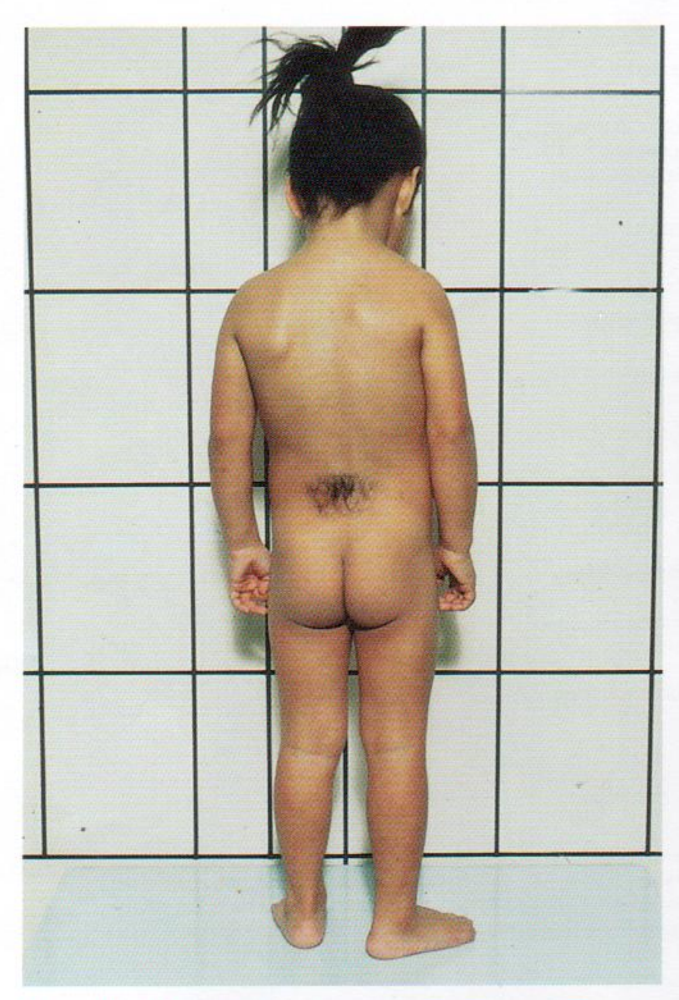


Figura 18 - 13. Fotografía de una niña con una placa vellosa en la región lumbosacra que indica el sitio de una espina bífida oculta. (Cortesía del Dr. A. E. Chudley, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital and University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

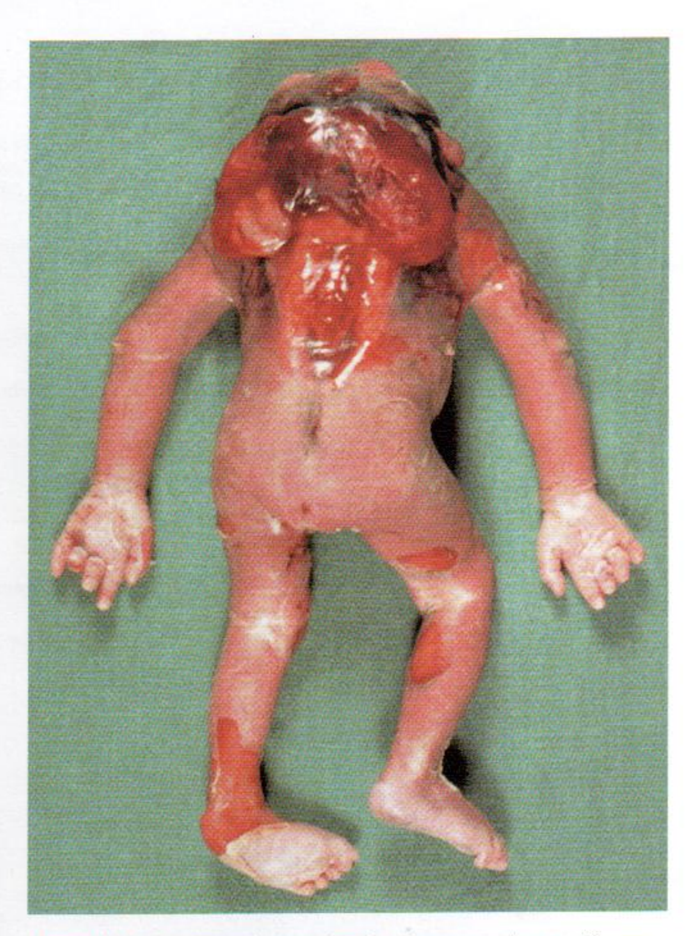


Figura 18 - 14. Fotografía de un feto de 20 semanas de gestación con anomalías graves del tubo neural, incluyendo acrania, regresión cerebral (meroanencefalia [anencefalia]), iniencefalia y un hoyuelo en la región sacra. (Cortesía del Dr. Marc Del Bigio, Department of Pathology [Neuropathology]), University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

de esfínteres (vejiga o ano) es frecuente en los mielomeningoceles (véanse Figuras 18-15 a 18-17). Cuando los esfínteres están afectados, casi siempre suele haber una *anestesia en silla de montar,* es decir, una pérdida de sensación en la región que está en contacto con una silla de montar.

Se sospecha la presencia de espina bífida quística o meroanencefalia cuando existe una concentración elevada de *alfafetoproteína* (AFP) en el líquido amniótico (véase Capítulo 7), cuyas concentraciones también pueden estar aumentadas en la sangre materna. Por lo general se realiza una *amniocentesis* en aquellas embarazadas con concentraciones elevadas de AFP sérica con el fin de determinar su concentración en el líquido amniótico. La ecografía revela la presencia de la ATN que ha originado la espina bífida quística. La columna vertebral fetal se puede detectar mediante ecografía entre las semanas 2 y 12 de gestación (de 8 a 10 semanas tras la fecundación). Cuando existe, la *espina bífida quística* se puede observar en ocasiones como una masa quística adyacente al área afectada de la columna vertebral.

Mielomeningocele

Con frecuencia, este grave tipo de espina bífida quística se asocia a una *deficiencia neurológica* notable por debajo del nivel del saco saliente. Esta anomalía ocurre porque el tejido nervioso se incorpora a la pared del saco, alterando el desarrollo de las fibras nerviosas. Los mielomeningoceles pueden estar recubiertos por piel o por una membrana delgada que se rompe con facilidad (véanse Figuras 18-15*B*, 18-16 y 18-17). La espina bífida con mielomeningoceles es una anomalía más común y mucho más grave que la espina bífida con meningocele. Los meningoceles y los mielomeningoceles pueden ocurrir en cualquier punto de la columna vertebral, pero son más frecuentes en las regiones lumbar y sacra (véase Figura 18-19). Algunos casos de mielomeningoceles se asocian a *craneolacunia* (desarrollo defectuoso de la bóveda craneal), lo que comporta la formación de áreas no osificadas hundidas en las superficies internas de los huesos planos de dicha bóveda.

Mielosquisis

El tipo más grave de espina bífida es la **espina bífida con mielosquisis** (véanse Figuras 18-12*D* y 18-14). En estos casos, la médula espinal del área afectada está abierta por la falta de fusión de los pliegues neurales (Gr. *schisis*, hendidura). Como consecuencia de ello, la médula está representada por una masa aplanada de tejido. La espina bífida con mielosquisis puede deberse a una ATN originada por el

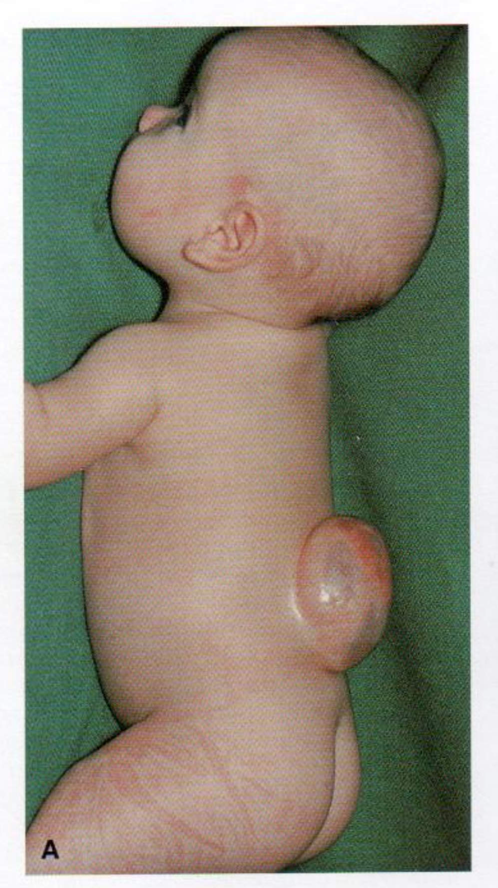




Figura 18 - 15. Fotografías de lactantes con espina bífida quística. *A,* Espina bífida con mielomeningocele en la región lumbar. *B,* Espina bífida con mielosquisis en la región lumbar. Obsérvese que la participación de los nervios ha afectado a las extremidades inferiores. (Cortesía del Dr. Dwight Parkinson, Department of Surgery and Department of Human Anatomy and Cell Science, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

crecimiento local excesivo de la placa neural (Figura 18-18), lo que hace que el neuroporo caudal no se cierre a finales de la cuarta semana.



Figura 18 - 16. Fotografía de la espalda de un recién nacido con un mielomeningocele lumbar grande. La anomalía del tubo neural (ATN) está recubierta de una fina membrana. (Cortesía del Dr. A. E. Chudley, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital and University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

Etiología de las anomalías del tubo neural

Indudablemente, los factores nutricionales y ambientales juegan un papel en la aparición de las ATN. Diversos estudios han demostrado que los complementos vitamínicos y de ácido fólico tomados antes de la fecundación reducen la incidencia de ATN. Ciertos fármacos incrementan el riesgo de mielomeningocele (como el ácido valproico). Este anticonvulsivo origina ATN en el 1% al 2% de los embarazos si se administra durante las etapas iniciales de la gestación (cuarta semana del desarrollo) cuando tiene lugar la fusión de los pliegues neurales (Figura 18-19). Los animales gestantes expuestos a hipotermia o a concentraciones elevadas de vitamina A producen descendencia con ATN. Asimismo, algunos estudios han sugerido que las ATN podrían ser consecuencia de anomalías bioquímicas específicas en la membrana basal, especialmente de hialuronato, que participa en la división celular y la adquisición de la forma del neuroepitelio primitivo.

Desarrollo del encéfalo

El tubo neural craneal al cuarto par de somitas se convierte en el encéfalo. La fusión de los pliegues neurales en la región craneal y el cierre del neuroporo rostral forman tres **vesículas cerebrales primarias** a partir de las cuales

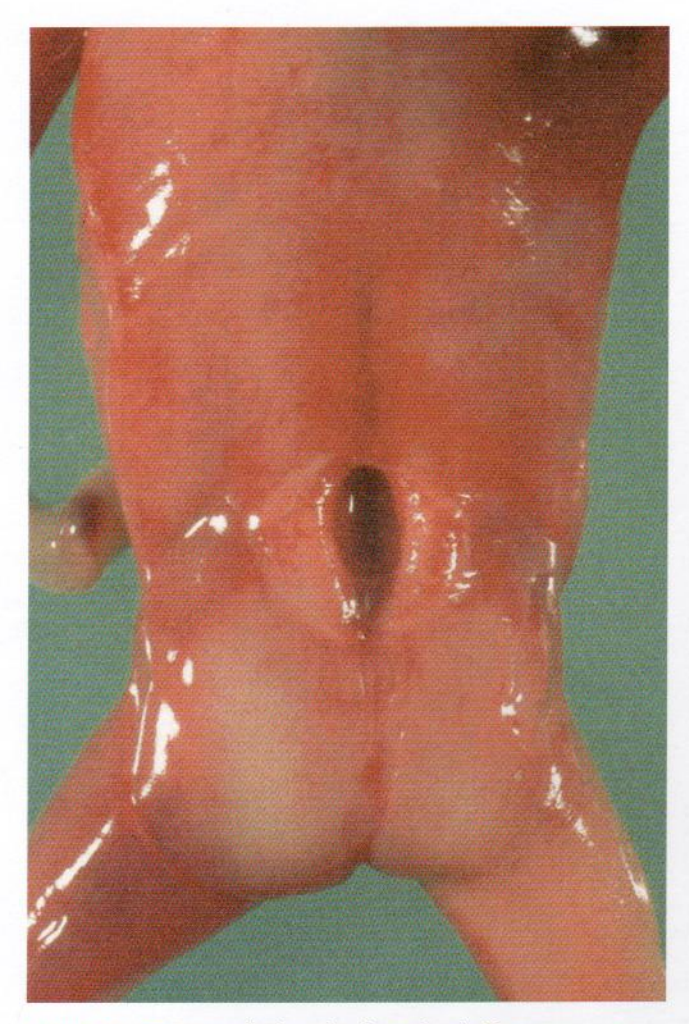


Figura 18 - 17. Fotografía de un feto femenino de 19 semanas que muestra un defecto espinal abierto en la región lumbosacra (espina bífida con mielomeningocele). (Cortesía del Dr. Joseph R. Siebert, Children's Hospital and Regional Medical Center, Seattle, WA. EE.UU.)

se desarrolla el encéfalo (Figura 18-20). Las tres vesículas cerebrales primarias forman:

- cerebro anterior o *prosencéfalo*
- cerebro medio o *mesencéfalo*
- cerebro posterior o *rombencéfalo*

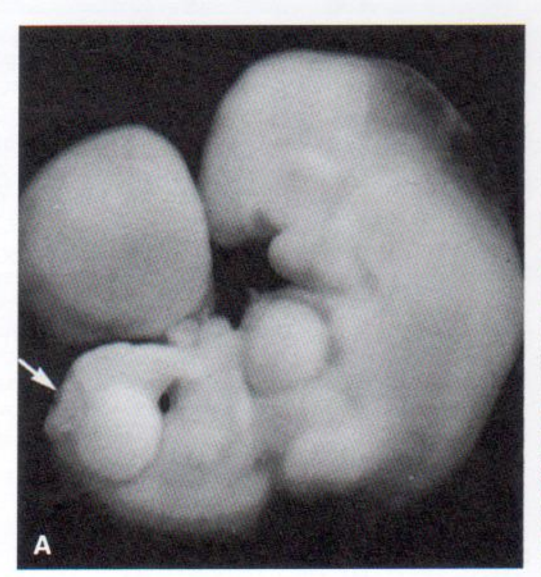
A lo largo de la quinta semana, el prosencéfalo se divide parcialmente en dos **vesículas cerebrales secundarias,** el *telencéfalo* y el *diencéfalo;* el mesencéfalo no se divide; el rombencéfalo se divide parcialmente en el *metencéfalo* y el *mielencéfalo*; por consiguiente, hay cinco vesículas cerebrales secundarias.

Pliegues del cerebro

Durante la cuarta semana, el encéfalo embrionario crece con rapidez y se dobla ventralmente con el pliegue de la cabeza. Este proceso produce un **pliegue cerebral medio** en la región del mesencéfalo y otro **pliegue cervical** en la unión del rombencéfalo y la médula espinal (Figura 18-21). Posteriormente, el crecimiento desigual del encéfalo entre estos pliegues produce el **pliegue pontino** en dirección opuesta. Este pliegue comporta el adelgazamiento del techo del prosencéfalo. En un principio, el encéfalo primitivo tiene la misma estructura básica que la médula espinal en desarrollo; sin embargo, los pliegues cerebrales producen una variación considerable en el perfil de los cortes transversales de distintos niveles del encéfalo, así como en la posición de las sustancias gris y blanca. El **surco limitante** se extiende cranealmente hasta la unión del mesencéfalo y el prosencéfalo, y solamente es posible reconocer las placas alar y basal en el mesencéfalo y el rombencéfalo.

Rombencéfalo

El **pliegue cervical** delimita el cerebro posterior o rombencéfalo de la médula espinal (véase Figura 18-21*A*). Posteriormente, esta unión se define de manera arbitraria



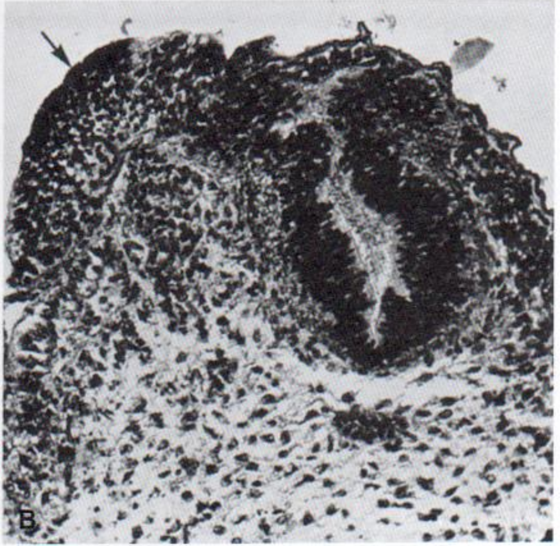


Figura 18 - 18. A, Fotografía de un embrión humano de unos 30 días. La flecha blanca indica la localización de la ATN consecuencia de la falta de cierre del neuroporo caudal. En condiciones normales, este neuroporo se cierra hacia el día 28. *B,* Microfotografía de un corte transversal de la ATN. La flecha negra indica un pliegue anómalo del tejido neural que se extiende por el lado izquierdo del embrión. Al parecer, este crecimiento del pliegue neural ha evitado el cierre del tubo neural. (Tomado de Lemire RJ, Shepard TH, Alvord Jr EJ: *Anat Rec* 152:9, 1965.)

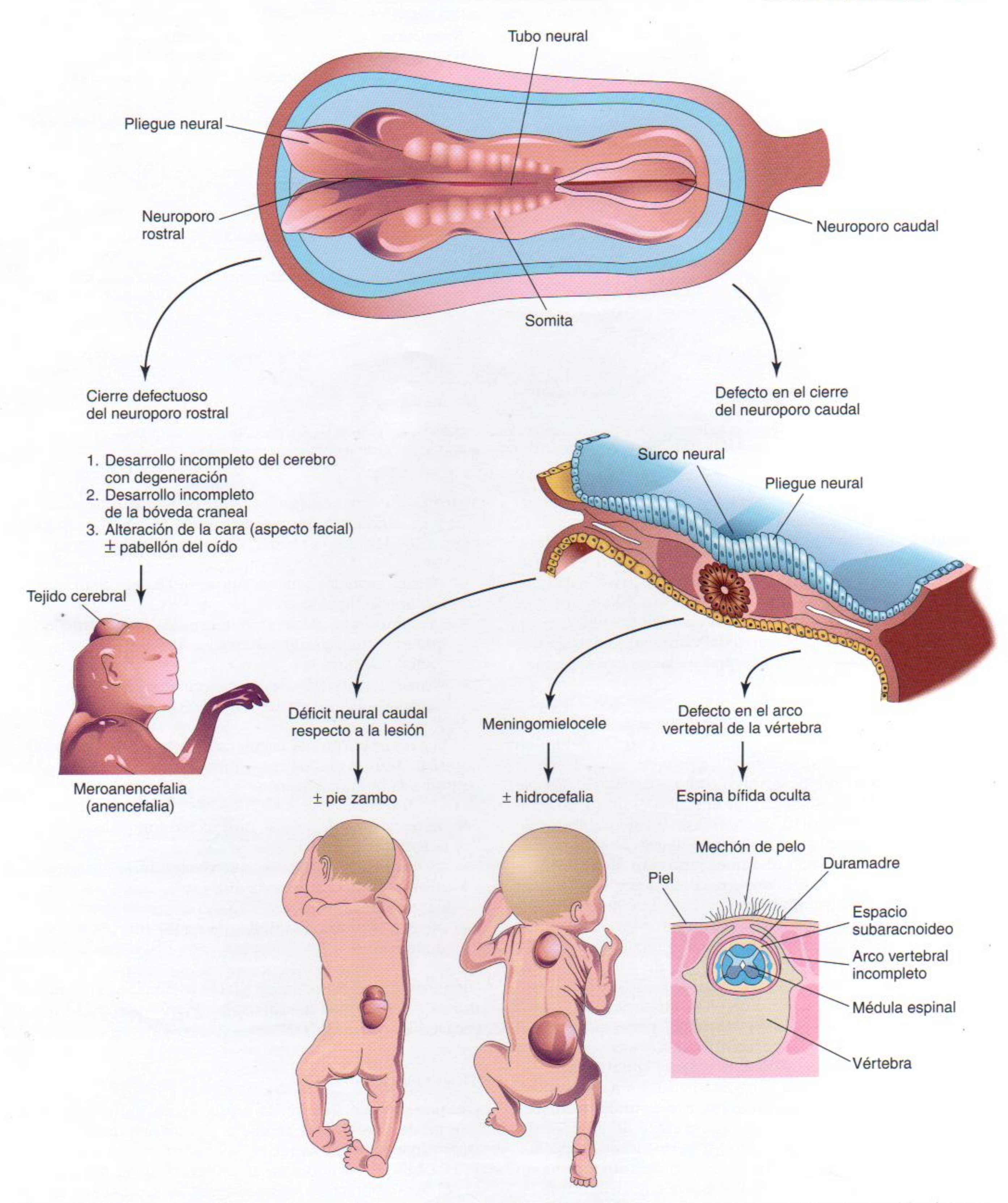


Figura 18 - 19. Esquemas que explican el fundamento embriológico de las ATN. La meroanencefalia –o ausencia parcial del cerebro– se debe al cierre defectuoso del neuroporo rostral y el mielomeningocele es consecuencia del cierre defectuoso del neuroporo caudal. (Modificado de Jones KL: *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformations*, 4.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1988.)

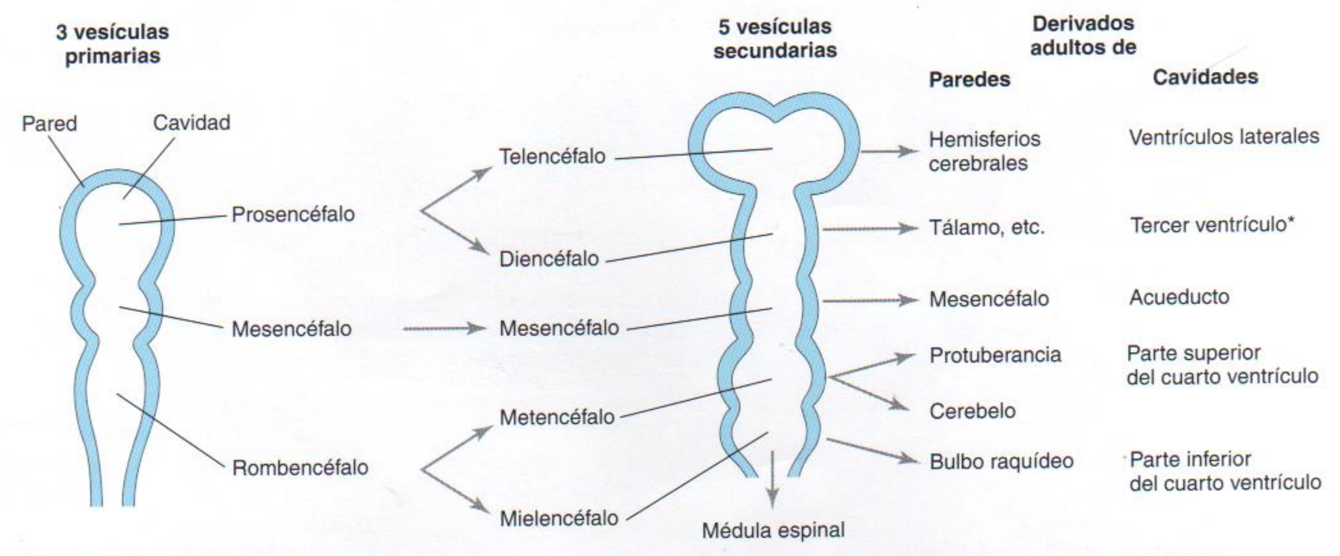


Figura 18 - 20. Esquemas de vesículas cerebrales que indican los derivados del adulto de sus paredes y cavidades. *La parte rostral del tercer ventrículo se forma a partir de la cavidad del telencéfalo; la mayoría del tercer ventrículo deriva de la cavidad del diencéfalo.

como el nivel de la raicilla superior del primer nervio cervical, situado aproximadamente en el agujero occipital. El **pliegue pontino,** localizado en la futura región pontina, divide al rombencéfalo en una porción caudal (mielencéfalo) y una porción rostral (metencéfalo). El mielencéfalo se convierte en el **bulbo raquídeo** *(medulla oblongata)* y el metencéfalo da lugar a la **protuberancia** (puente de Varolio) y el **cerebelo.** La cavidad del rombencéfalo origina el cuarto ventrículo y el canal central de la médula espinal.

Mielencéfalo

La parte caudal del mielencéfalo (parte cerrada del bulbo raquídeo) se asemeja a la médula espinal tanto desde el punto de vista del desarrollo como estructural (véase Figura 18-21*B*). El canal neural del tubo neural forma un pequeño canal central. A diferencia de los neuroblastos de la médula espinal, los de las placas alares del mielencéfalo migran hacia la zona marginal y forman áreas aisladas de sustancia gris, los **núcleos gráciles** en posición central y los **núcleos cuneiformes** en posición lateral. Estos núcleos se relacionan con las vías del mismo nombre que penetran en el bulbo raquídeo desde la médula espinal. El área ventral del bulbo contiene un par de haces de fibras, las **pirámides,** formadas por fibras corticospinales que descienden desde la corteza cerebral en desarrollo.

La porción rostral del mielencéfalo (parte «abierta» del bulbo raquídeo) es ancha y muy aplanada, especialmente en la zona opuesta al pliegue pontino (véase Figura 18-21*C* y *D*). Este pliegue origina el movimiento hacia fuera de las paredes laterales del bulbo como las páginas de un libro abierto, así como el estiramiento y adelgazamiento de la placa del techo. Además, la cavidad de esta parte del mielencéfalo (parte del futuro cuarto ventrículo) adquiere una forma un tanto romboidea (en forma de diamante). A medida que las paredes del bulbo se desplazan hacia fuera, las placas alares se sitúan en posición lateral respecto a las basales. Al cambiar las posiciones de las placas, los núcleos motores se suelen desarrollar mediales respecto a los núcleos sensitivos (véase Figura 18-21*C*). Los neuroblastos de las placas basales del bulbo raquídeo, al igual que los situados en la médula espinal, dan lugar a neuronas motoras. En el bulbo, los neuroblastos forman núcleos (grupos de células nerviosas) y se organizan en tres columnas a cada lado (véase Figura 18-21*D*). De la central a la lateral se encuentran:

- *eferente somática general,* representada por neuronas del nervio hipogloso
- *eferente visceral especial,* representada por neuronas que inervan músculos derivados de los arcos faríngeos (véase Capítulo 10)
- *eferente visceral general,* representada por algunas neuronas de los nervios vago y glosofaríngeo

Los neuroblastos de las placas alares forman neuronas que se organizan en cuatro columnas a cada lado. Desde la central a la lateral aparecen:

- *aferente visceral general,* que recibe impulsos de las vísceras
- *aferente visceral especial,* que recibe fibras gustativas
- *aferente somática general,* que recibe impulsos de la superficie de la cabeza
- *aferente somática especial,* que recibe impulsos de los oídos

Algunos neuroblastos de las placas alares migran ventralmente y forman las neuronas de los **núcleos de la oliva** (véase Figura 18-21*C* y *D*).

Metencéfalo

Las paredes del metencéfalo forman la protuberancia o puente de Varolio y el cerebelo, mientras que su cavidad constituye la parte superior del cuarto ventrículo (Figura 18-22*A*). Al igual que en la parte rostral del mielencéfalo, el acodamiento pontino origina la separación de las paredes laterales de la protuberancia, diseminando la sustancia gris en el piso del cuarto ventrículo (véase Figura 18-22*A*). Como sucede en el mielencéfalo, los neuroblastos de cada placa basal se diferencian en núcleos motores y se organizan en tres columnas a cada lado.

El **cerebelo** se desarrolla a partir de engrosamientos de las porciones dorsales de las placas alares. Inicialmen-

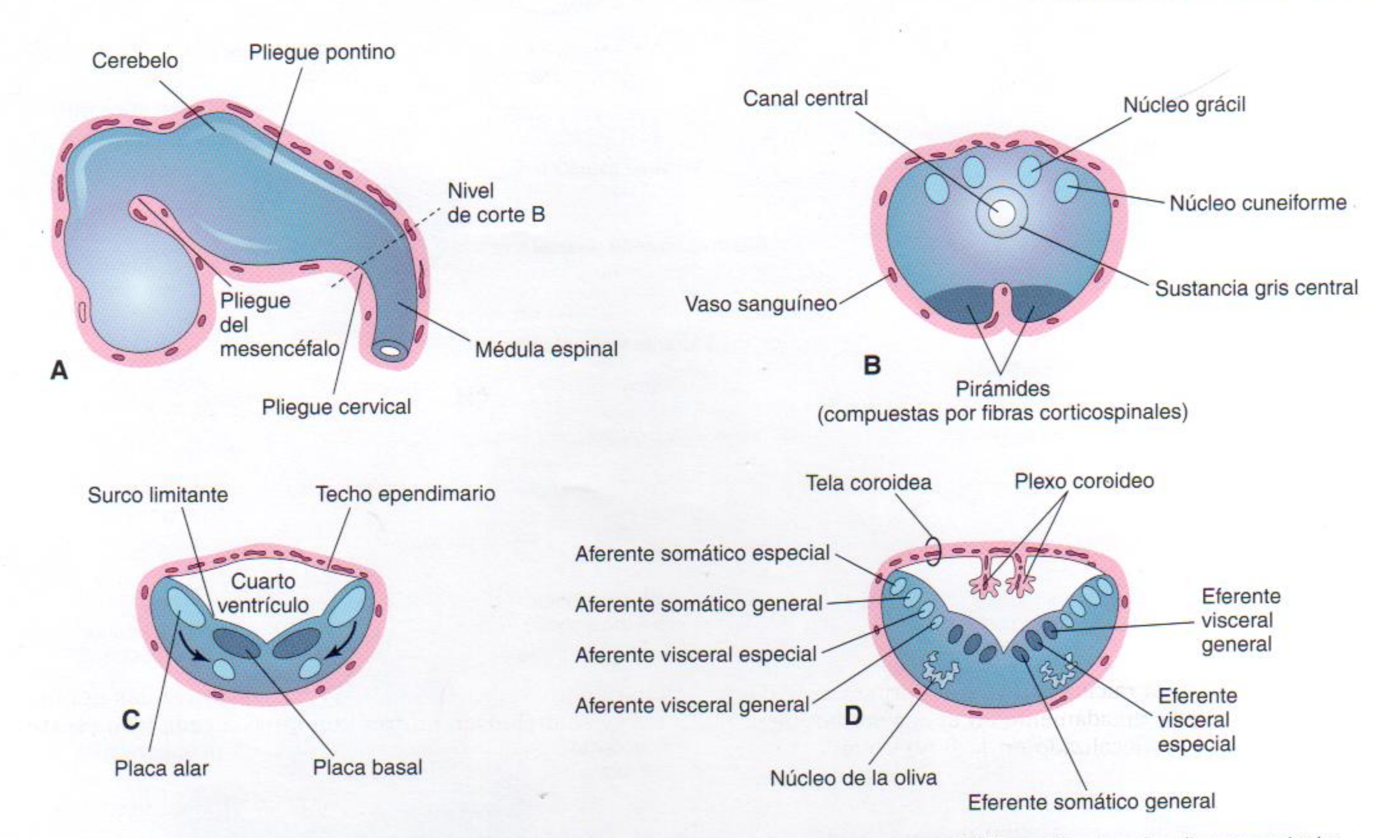


Figura 18 - 21. *A,* Esquema del encéfalo en desarrollo al final de la quinta semana, que muestra sus tres divisiones primarias y los pliegues cerebrales. *B,* Corte transversal de la porción caudal del mielencéfalo (parte «cerrada» del bulbo en desarrollo). *C* y *D,* Cortes similares de la porción rostral del mielencéfalo (parte «abierta» del bulbo en desarrollo) que señalan la posición y las fases sucesivas de diferenciación de las placas alares y basales. Las flechas en *C* muestran la trayectoria que siguen los neuroblastos desde las placas alares para formar los núcleos de la oliva.

te, las tumefacciones cerebelosas se proyectan hacia el cuarto ventrículo (véase Figura 18-22*B*). A medida que las tumefacciones crecen y se fusionan en el plano medio, superan a la mitad rostral de dicho ventrículo y se superponen a la protuberancia y el bulbo raquídeo (Figura 18-22*D*). Algunos neuroblastos de la zona intermedia de las placas alares migran hacia la zona marginal y se diferencian en las neuronas de la **corteza cerebelosa.** Otros neuroblastos de esas placas dan lugar a los núcleos centrales, el mayor de los cuales es el **núcleo dentado** (véase Figura 18-22*D*). Las células de las placas alares también originan los núcleos pontinos, coclear y vestibular, así como los núcleos sensitivos del nervio trigémino.

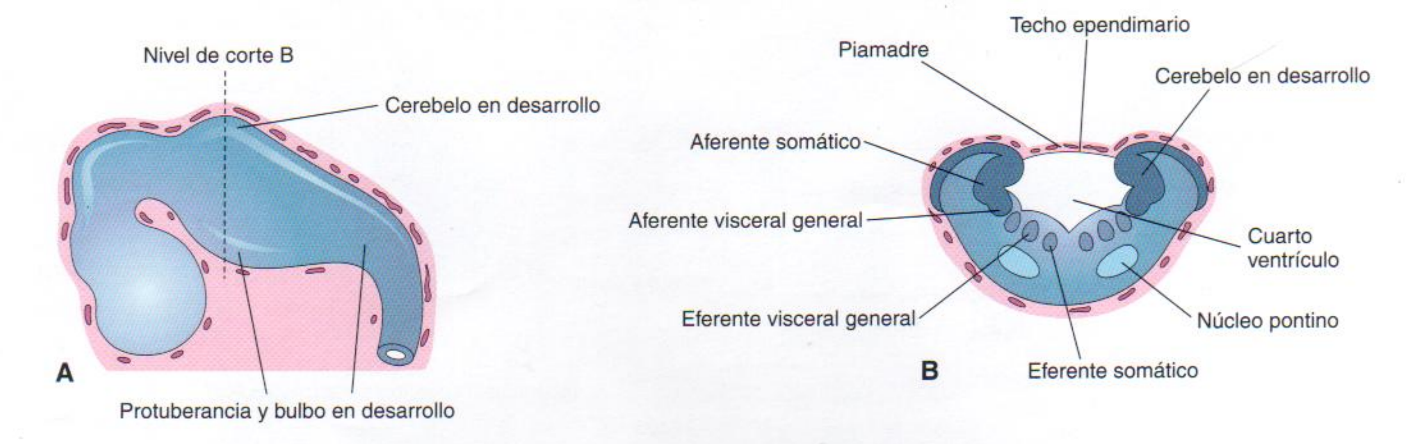
La estructura del cerebelo refleja su desarrollo filogenético (véase Figura 18-22*C* y *D*):

- El *arquicerebelo* (lóbulo floculonodular), la parte más antigua desde el punto de vista filogenético, conectado al aparato vestibular.
- El *paleocerebelo* (vermis y lóbulo anterior), de desarrollo más reciente, se asocia a datos sensoriales de las extremidades.
- El *neocerebelo* (lóbulo posterior), la parte más nueva desde el punto de vista filogenético, se ocupa del control selectivo de los movimientos de las extremidades.

Las fibras nerviosas que conectan las cortezas cerebral y cerebelosa a la médula espinal pasan a través de la capa marginal de la región ventral del metencéfalo. Esta zona del tallo encefálico se conoce como la **protuberancia** (L. *pons*, puente), dado que una gruesa banda de fibras nerviosas cruza el plano medio y forma un reborde voluminoso en sus caras anterior y lateral.

Plexos coroideos y líquido cefalorraquídeo (LCR)

El delgado techo ependimario del cuarto ventrículo está recubierto a nivel externo por la **piamadre,** derivada del mesénquima asociado al rombencéfalo (véase Figura 18-22*C* y *D*). Esta piamadre vascular, junto con el techo ependimario, forma la **tela coroidea.** Debido a la activa proliferación de la piamadre, la tela coroidea se invagina hacia el cuarto ventrículo, donde se diferencia en el **plexo coroideo.** En el techo del tercer ventrículo y en las paredes mediales de los ventrículos laterales aparecen plexos coroideos similares. Los plexos secretan líquido ventricular, que se convierte en el **líquido cefalorraquídeo** (LCR) cuando recibe aportaciones de las superficies del encéfalo y la médula espinal, así como de la capa piaracnoidea de las meninges. El delgado techo del cuarto ventrículo se evagina en tres lugares y estas evaginaciones se rompen para formar aberturas. Las **aberturas media** y **laterales** (agujero de Magendie y agujeros de Luschka, respectivamente) permiten la entrada del LCR en el **espacio subaracnoideo** desde el cuarto ventrículo. El lugar principal de absorción de LCR hacia el sistema venoso son las **vellosidades aracnoideas,** protrusiones de la aracnoides hacia los senos venosos durales. Estas vellosidades constan de una capa celular delgada derivada del epitelio de la aracnoides y el endotelio del seno.



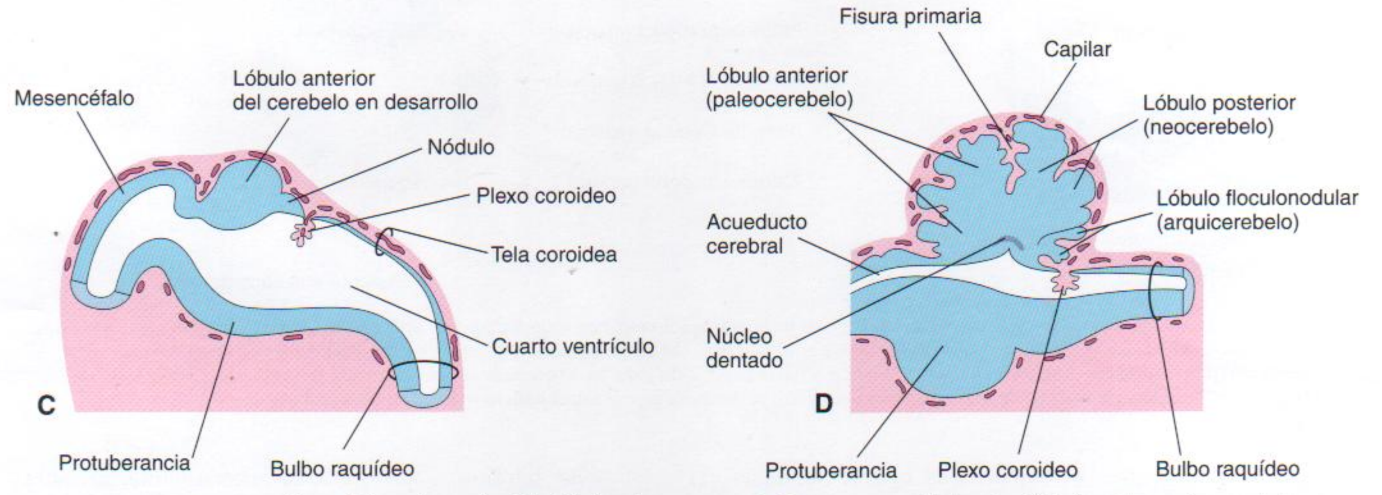


Figura 18 - 22. *A,* Esquema del encéfalo en desarrollo al final de la quinta semana. *B,* Corte transversal del metencéfalo (protuberancia y cerebelo en desarrollo) que muestra los derivados de las placas alares y basales. *C* y *D,* Cortes sagitales del cerebro caudal las semanas 6 y 17, respectivamente, que muestran etapas sucesivas en el desarrollo de la protuberancia y cerebelo.

Mesencéfalo

El cerebro medio o mesencéfalo sufre menos cambios que otras partes del encéfalo en desarrollo (Figura 18-23*A*), salvo la parte caudal del rombencéfalo. El canal neural se estrecha y transforma en el **acueducto cerebral** (véase Figura 18-22*D*), un conducto que conecta el tercer y el cuarto ventrículos. Los neuroblastos migran desde las placas alares del mesencéfalo hacia el **techo** *(tectum)* y se agregan para formar cuatro grandes grupos de neuronas, los **colículos superiores e inferiores** (véase Figura 18-23*A* y *B*), relacionados con los reflejos visuales y auditivos, respectivamente. Los neuroblastos de las placas basales pueden dar lugar a grupos de neurona en el **tegumento** *(tegmentum)* (núcleos rojos, núcleos del tercer y cuarto nervios craneales, y núcleos reticulares). La **sustancia negra,** una capa ancha de sustancia gris adyacente al pedículo cerebral (véase Figura 18-23*D* y *E*) también se podría diferenciar a partir de la placa basal, pero algunos autores creen que deriva de células de la placa alar que migrarían ventralmente. Las fibras que crecen desde el cerebro forman los pedículos cerebrales en la parte anterior (véase Figura 18-23*B*). Los **pedículos cerebrales** se hacen gradualmente más prominentes a medida que descienden más grupos de fibras (corticopontinas, corticobulbares y corticospinales) a través del mesencéfalo en desarrollo en su recorrido hacia el tronco encefálico y la médula espinal.

Prosencéfalo

A medida que tiene lugar el cierre del neuroporo rostral, aparecen dos evaginaciones laterales, las **vesículas ópticas** (véase Figura 18-3*A*), una a cada lado del prosencéfalo. Estas vesículas constituyen los rudimentos de la *retina* y de los *nervios ópticos* (véase Capítulo 19). En poco tiempo surge un segundo par de divertículos en posición más dorsal y rostral; se trata de las **vesículas telencefálicas** (véase Figura 18-23*C*), que son los primordios de los **hemisferios cerebrales,** y sus cavidades se convierten en los **ventrículos laterales** (Figura 18-24*B*). La parte rostral o anterior del prosencéfalo, incluyendo los primordios de los hemisferios cerebrales, es el **telencéfalo,** mientras que la parte caudal o posterior es el **diencéfalo.** Las cavidades del telencéfalo y el diencéfalo participan en la formación del **tercer ventrículo,** aunque la cavidad de este último lo hace en mayor medida.

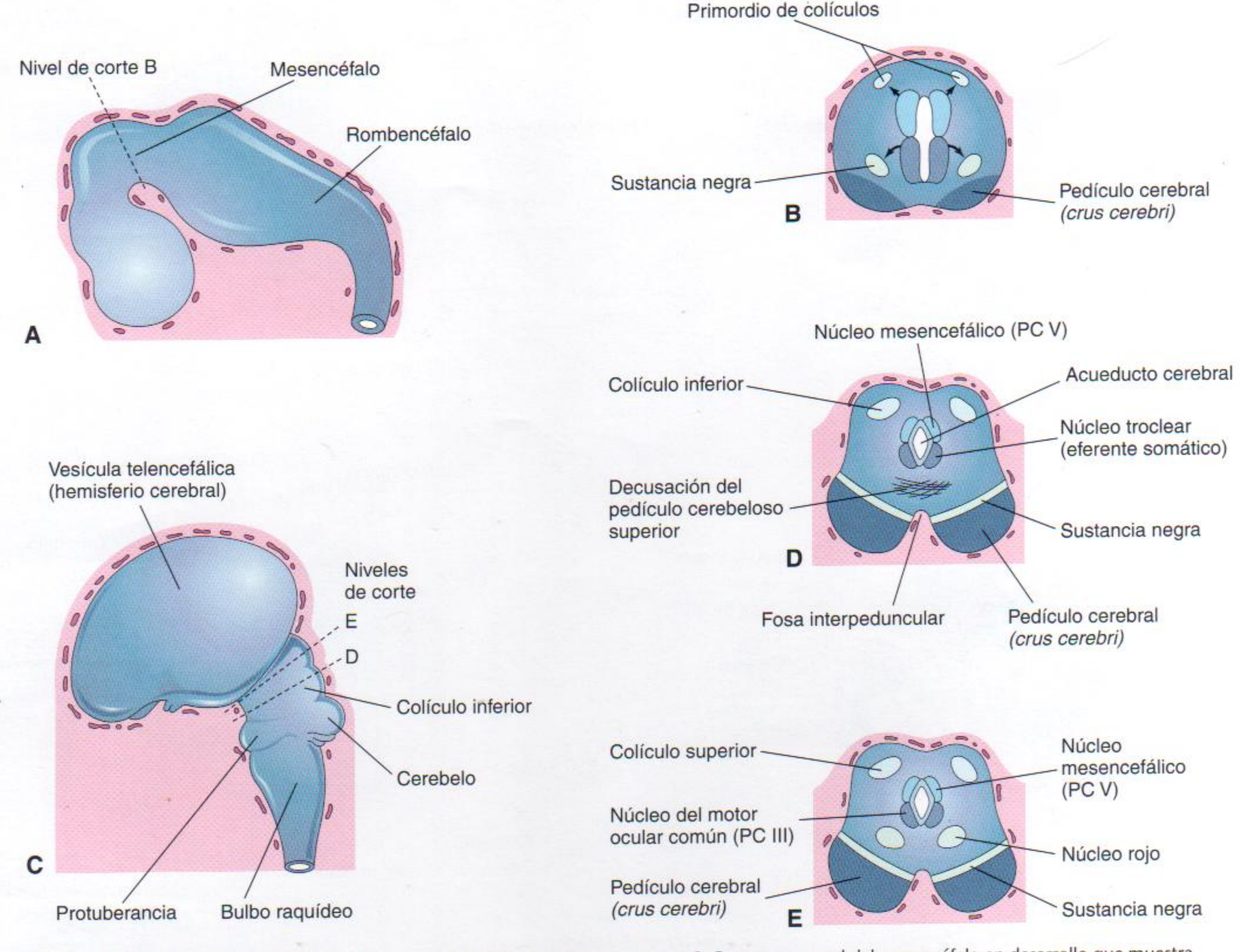


Figura 18 - 23. *A,* Esquema del encéfalo en desarrollo al final de la quinta semana. *B,* Corte transversal del mesencéfalo en desarrollo que muestra migración temprana de células desde las placas basal y alar. *C,* Esquema del encéfalo en desarrollo la semana 11. *D* y *E,* Cortes transversales del mesencéfalo en desarrollo en el nivel de los colículos inferior y superior, respectivamente.

Diencéfalo

En las paredes laterales del tercer ventrículo se desarrollan tres tumefacciones que posteriormente se convierten en el *epitálamo*, el *tálamo* y el *hipotálamo* (véase Figura 18-24*C* a *E*). El **tálamo** se encuentra separado del epitálamo por el *surco epitalámico* y del hipotálamo por el *surco hipotalámico*. Este último no es una continuación del surco limitante hacia el prosencéfalo y, de forma análoga a aquél, tampoco divide áreas motoras y sensitivas. El tálamo se desarrolla con rapidez en cada lado y protruye hacia la cavidad del tercer ventrículo, reduciéndola a una estrecha hendidura. Los tálamos se acercan y fusionan en la línea media en el 70% de los cerebros, formando un puente de sustancia gris a lo largo del tercer ventrículo, la *adhesión intertalámica*.

El **hipotálamo** surge por proliferación de neuroblastos en la zona intermedia de las paredes diencefálicas en posición ventral respecto al surco hipotalámico. Posteriormente se desarrollan diversos núcleos implicados en actividades endocrinas y la homeostasia. Un par de núcleos, los **cuerpos mamilares,** forman tumefacciones del tamaño de un guisante en la superficie ventral del hipotálamo (véase Figura 18-24*C*). El **epitálamo** se desarrolla desde el techo y la porción dorsal de la pared lateral del diencéfalo. Inicialmente, las tumefacciones epitalámicas son de gran tamaño, pero más tarde se hacen relativamente pequeñas. La **glándula pineal** (cuerpo pineal) se desarrolla como un divertículo medio de la parte caudal del techo del diencéfalo (véase Figura 18-24*C* y *D*). La proliferación celular en sus paredes hace que en poco tiempo esta glándula se convierta en una glándula sólida en forma de cono.

Hipófisis (Figura 18-25; Tabla 18-1). El origen de la glándula hipófisis (L. *hypophysis*) es ectodérmico. Se desarrolla a partir de dos fuentes:

- un crecimiento hacia arriba del *techo ectodérmico del estomodeo*, el *divertículo hipofisario*
- un crecimiento hacia abajo del neuroectodermo del diencéfalo, el *divertículo neurohipofisario*

Este doble origen explica por qué la hipófisis se compone de dos tejidos totalmente distintos:

- La **adenohipófisis** (parte glandular) o lóbulo anterior surge del ectodermo oral.

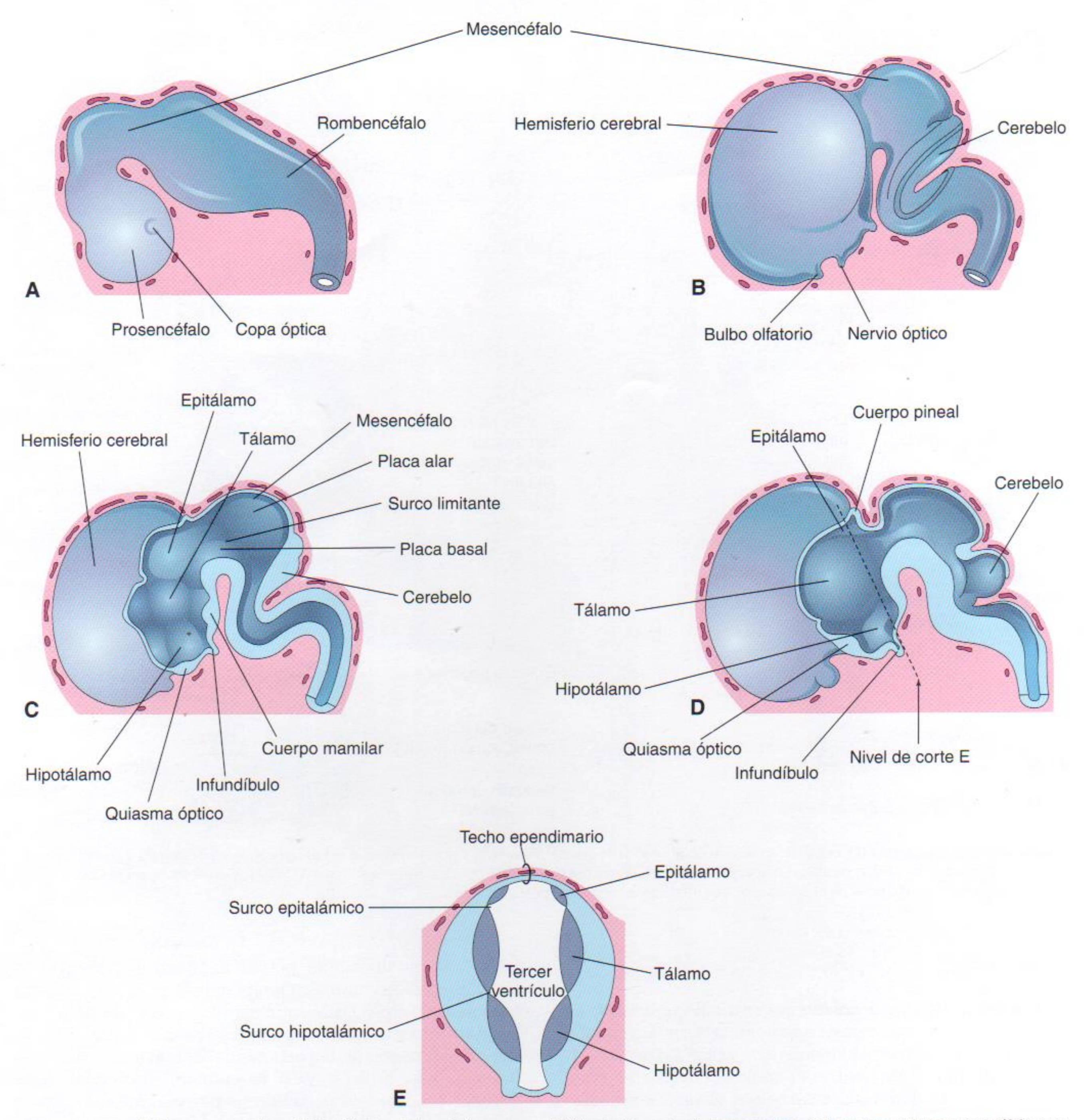


Figura 18 - 24. *A,* Vista externa del encéfalo a finales de la quinta semana. *B,* Vista similar en la séptima semana. *C,* Corte medial de este encéfalo que muestra la superficie medial de prosencéfalo y mesencéfalo. *D,* Corte similar a las ocho semanas. *E,* Corte transversal del diencéfalo que muestra el epitálamo dorsalmente, el tálamo hacia los lados y el hipotálamo ventralmente.

- La **neurohipófisis** (parte nerviosa) o lóbulo posterior se origina del neuroectodermo.

A mediados de la cuarta semana, un divertículo, el **divertículo hipofisario** (bolsa de Rathke), se proyecta desde el techo del estomodeo y se sitúa junto al piso (pared ventral) del diencéfalo (véase Figura 18-25*C*). Hacia la quinta semana, esta bolsa se ha alargado y contraído en su punto de fijación al epitelio oral, lo que le otorga un aspecto parecido al pezón (véase Figura 18-25*C*). En este momento se ha puesto en contacto con el **infundíbulo** (derivado del divertículo hipofisario), un crecimiento hacia abajo del diencéfalo ventral (véanse Figuras 18-24 y 18-25). Las partes de la hipófisis que se desarrollan a partir del ectodermo del estomodeo, partes anterior, intermedia y tuberal, forman la **adenohipófisis** (véase Tabla 18-1). El tallo del divertículo hipofisario pasa entre los centros de condrificación de los huesos craneales presfenoide y basisfenoide en desarrollo (véase Figura 18-25*E*). Durante la sexta semana, la conexión de la

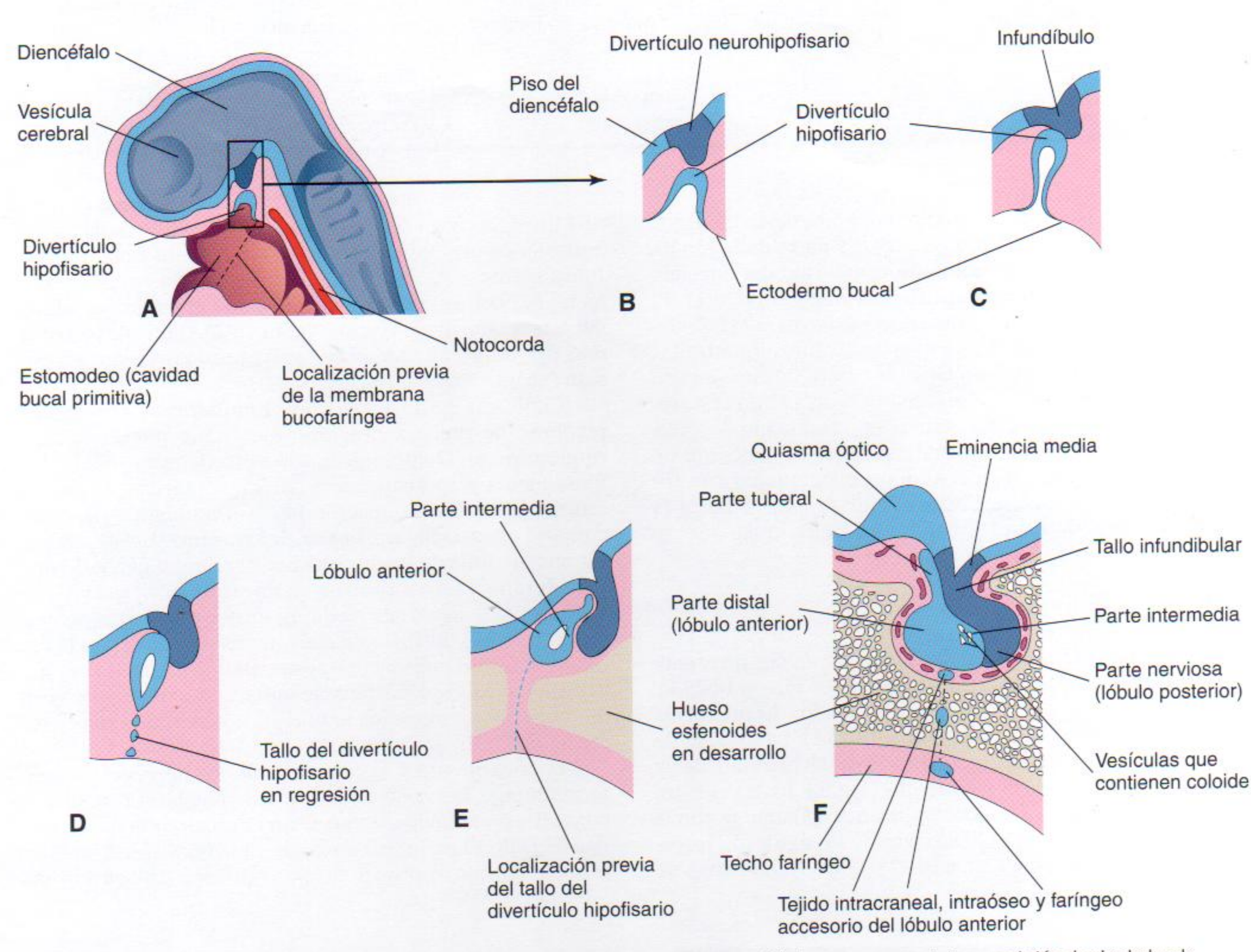


Figura 18 - 25. Esquemas que ilustran el desarrollo de la glándula hipófisis. *A,* Corte sagital del extremo craneal de un embrión de alrededor de 36 días que muestra el divertículo hipofisario, un crecimiento hacia arriba del estomodeo, y el divertículo neurohipofisario, un crecimiento hacia abajo procedente del prosencéfalo. *B* a *D,* Etapas sucesivas del desarrollo de la glándula hipófisis. Hacia la octava semana, el divertículo hipofisario pierde su conexión con la cavidad bucal y se halla en estrecho contacto con el infundíbulo y el lóbulo posterior (neurohipófisis) de la hipófisis. *E* y *F,* Etapas tardías que muestran proliferación de la pared anterior del divertículo hipofisario para formar el lóbulo anterior (adenohipófisis) de la glándula hipófisis.

bolsa con la cavidad bucal degenera y desaparece (véase Figura 18-25*D* y *E*).

Hipófisis faríngea y craneofaringioma

Puede persistir un remanente del tallo del divertículo hipofisario, que formaría una *hipófisis faríngea* en el techo de la bucofaringe (véase Figura 18-25*F*). En raras ocasiones se desarrollan masas de tejido del lóbulo anterior fuera de la cápsula de la hipófisis, dentro de la silla turca del hueso esfenoides. Un resto del divertículo hipofisario, el **canal basifaríngeo estrecho,** es visible en cortes del esfenoides de recién nacidos en aproximadamente un 1% de los casos. También se puede identificar en un número reducido de radiografías de cráneos de recién nacidos (habitualmente aquellos con anomalías craneales). Algunas veces se desarrollan **craneofaringiomas** en la faringe o en la parte basisfenoide (parte posterior del esfenoides) a partir de remanentes del tallo del divertículo hipofisario (Figura 18-26), pero se forman con mayor frecuencia en o encima de la silla turca.

Las células de la pared anterior del divertículo hipofisario proliferan y originan la **parte distal** *(pars distalis)* de la hipófisis. Posteriormente crece una extensión, la **parte tuberal** *(pars tuberalis)* alrededor del tallo infundibular. La amplia proliferación de la pared anterior del divertículo hipofisario reduce su luz hasta formar una estrecha hendidura (véase Figura 18-25*E*). Esta hendidura residual no suele ser reconocible en la glándula adulta, pero puede estar representada por una zona de quistes. Las células de la pared posterior del divertículo hipofisario no proliferan;

Tabla 18 - 1. Derivación y terminología de la glándula hipófisis

Origen	Derivado	Partes	Lóbulo
Ectodermo oral (Divertículo hipofisario a partir del techo del estomodeo) →	Adenohipófisis (porción glandular)	Parte distal	Lóbulo anterior
		Parte tuberal	Lóbulo anterior
		Parte intermedia	Lóbulo posterior
Neuroectodermo (Neurohipófisis a partir del suelo del diencéfalo) →	Neurohipófisis (porción nerviosa)	Parte nerviosa	Lóbulo posterior
		Tallo infundibular	
		Eminencia media	

dan lugar a la **parte intermedia** *(pars intermedia)* delgada y mal definida (véase Figura 18-25*F*). La parte de la hipófisis que se forma a partir del neuroectodermo del encéfalo (infundíbulo) es la **neurohipófisis** (véase Tabla 18-1). El **infundíbulo** da lugar a la *eminencia media,* el *tallo infundibular* y la *parte nerviosa (pars nervosa).* Inicialmente, las paredes del infundíbulo son delgadas, pero pronto se hace sólido su extremo distal a medida que las células neuroepitaliales proliferan. Estas células se diferencian después en **pituicitos,** las células primarias del lóbulo posterior de la hipófisis que están estrechamente relacionadas con las células neurogliales. Las fibras nerviosas crecen hacia la parte nerviosa desde el área hipotalámica a la que se encuentra unido el tallo infundibular.

Telencéfalo

El telencéfalo consta de una parte media y de dos divertículos laterales, las **vesículas cerebrales** (véase Figura 18-25*A*). Estos divertículos son los primordios de los **hemisferios cerebrales** (véanse Figuras 18-24*B* y 18-25*A*). La cavidad de la porción media del telencéfalo forma el extremo de la parte anterior del tercer ventrículo (Figura 18-27). En un principio, los hemisferios se comunican ampliamente con la cavidad del tercer ventrículo a través de los **agujeros interventriculares** (véanse Figuras 18-27 y 18-28*B*). A lo largo de una línea, la *cisura coroidea,* parte de la pared medial de los hemisferios cerebrales en desarrollo, se hace muy delgada. Inicialmente, esta fina porción ependimaria se halla en el techo del hemisferio y es continua con el techo ependimal del tercer ventrículo (véase Figura 18-28*A*). El **plexo coroideo** del ventrículo lateral se forma posteriormente en este sitio (véanse Figuras 18-27 y 18-29).

Conforme se expanden los **hemisferios cerebrales,** recubren de modo sucesivo el diencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo. Finalmente, los hemisferios se acercan en la línea media y aplanan sus superficies internas. El mesénquima que queda atrapado en la cisura longitudinal situada entre ellos da lugar a la **hoz del cerebro** (L. *falx cerebri*), un pliegue interno de duramadre. El **cuerpo estriado** aparece durante la sexta semana en forma de tumefacción prominente del suelo de cada hemisferio cerebral (véase Figura 18-29*B*). El suelo de cada hemisferio se expande con mayor lentitud que sus delgadas paredes corticales, ya que contiene el cuerpo estriado de tamaño relativamente grande; por consiguiente, los hemisferios cerebrales adquieren forma de C (Figura 18-30).

El crecimiento y la curvatura de los hemisferios afecta también a la forma de los ventrículos laterales, que se convierten en cavidades en forma aproximada de C rellenas de LCR. El extremo caudal de cada hemisferio cerebral gira en sentido ventral y después lo hace en sentido ros-

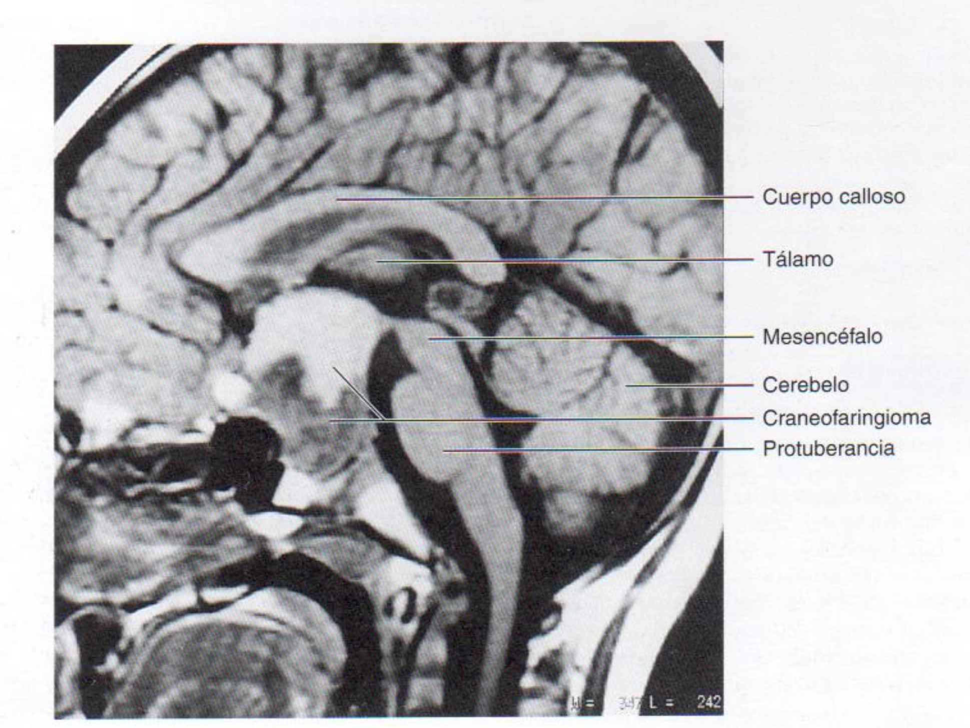


Figura 18 - 26. Imagen sagital de resonancia magnética de un varón de 4 años de edad que acudió a consulta con cefalea y atrofia óptica. Una masa grande (4 cm) ocupa una silla turca que ha sufrido un aumento de tamaño y se expande hacia abajo hacia el hueso esfenoides y hacia arriba hacia la cisterna supraselar. La intervención quirúrgica confirmó la presencia de un craneofaringioma. La mitad inferior de la masa es sólida y tiene aspecto oscuro, en tanto que la superior es quística y más brillante. (Cortesía del Dr. Gerald S. Smyser, Altru Health System, Grand Forks, ND, EE.UU.)

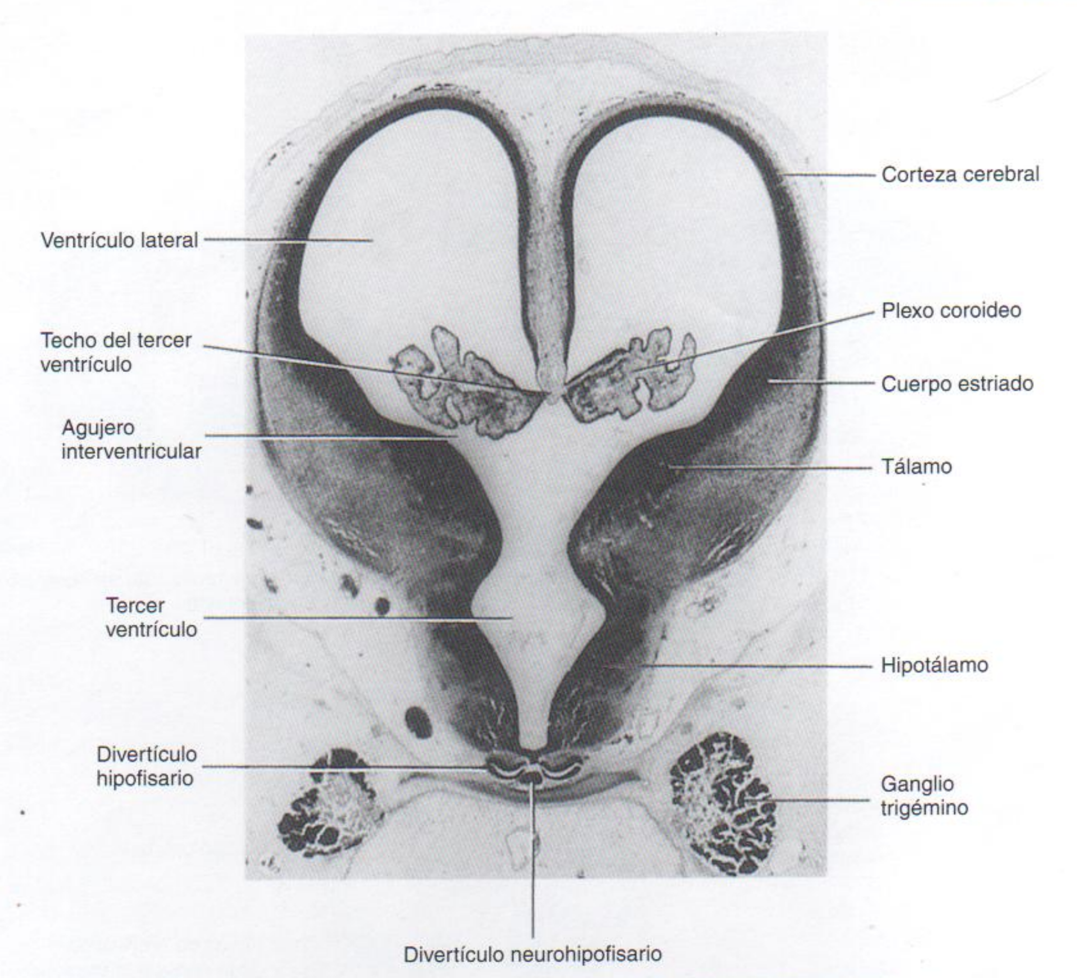


Figura 18 - 27. Microfotografía de un corte transversal del diencéfalo y vesículas cerebrales de un embrión humano (unos 50 días) a nivel de los agujeros interventriculares (×20). La cisura coroidea se localiza en la unión del plexo coroideo y la pared medial o interna del ventrículo lateral. (Cortesía del profesor Jean Hay [jubilado], Department of Anatomy, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

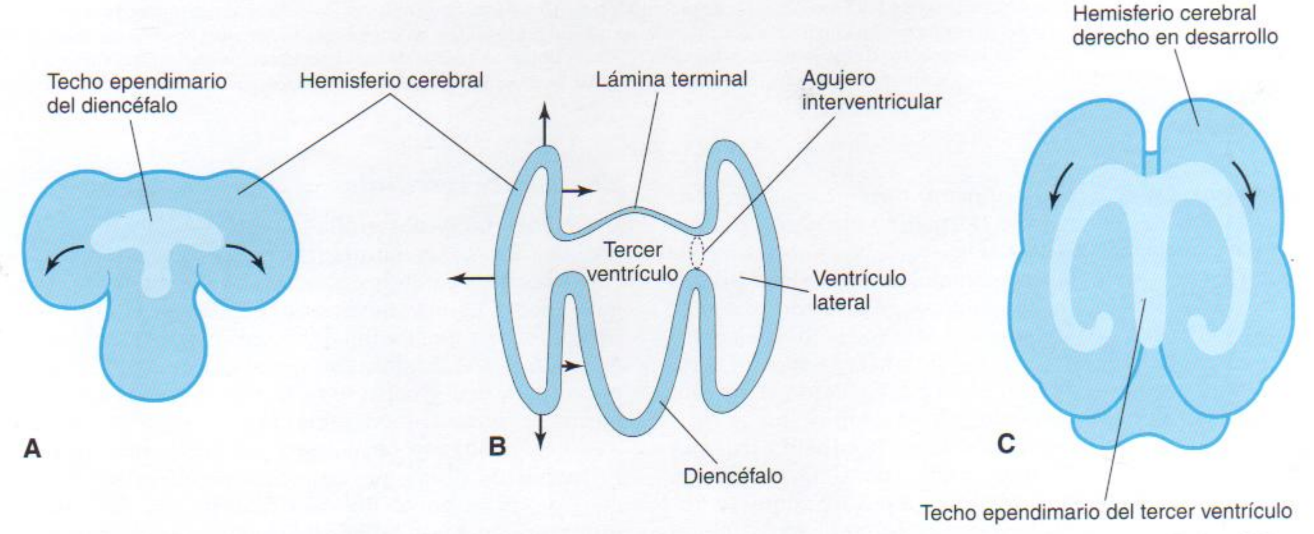
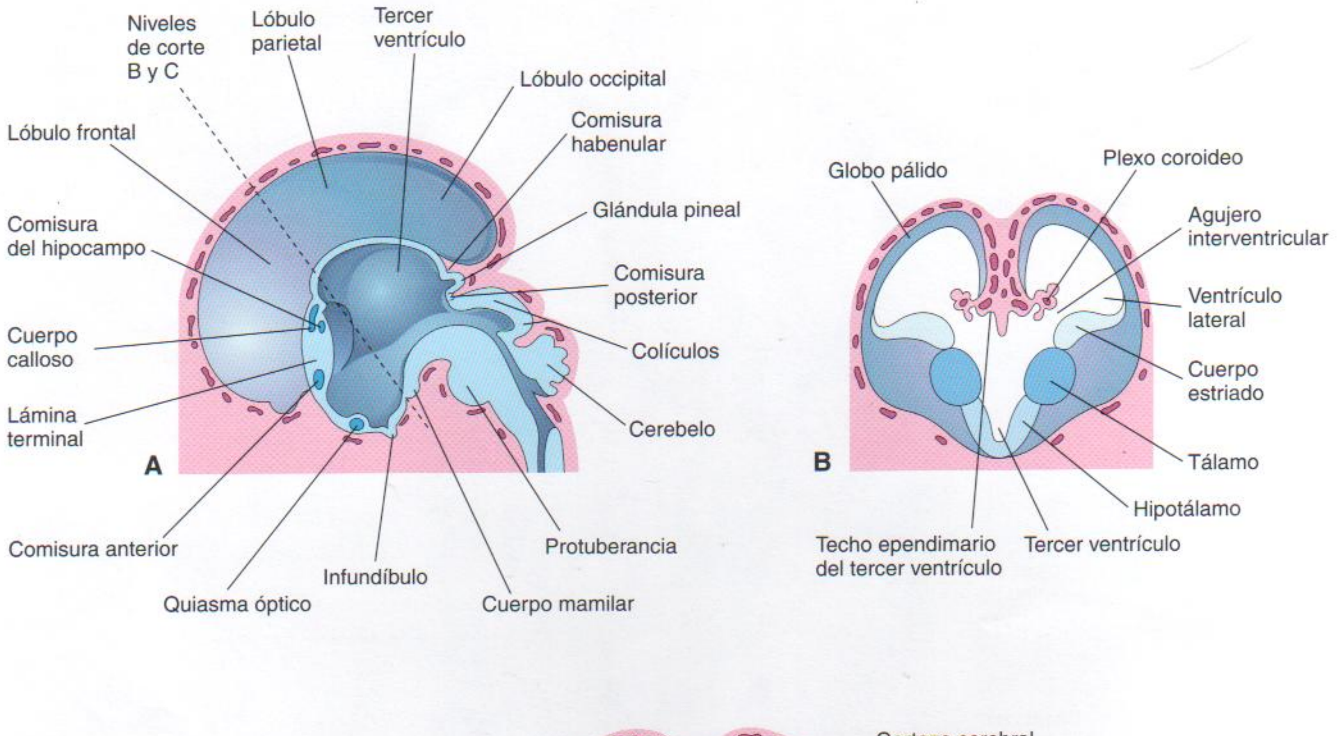


Figura 18 - 28. *A,* Esquema de la superficie dorsal del prosencéfalo que indica cómo es arrastrado hacia afuera el techo ependimario del diencéfalo, esto es, hacia la superficie dorsomedial de los hemisferios cerebrales. *B,* Diagrama de un corte del prosencéfalo que indica cómo crecen los hemisferios cerebrales en desarrollo a partir de las paredes laterales del prosencéfalo y se expanden en todas direcciones hasta cubrir el diencéfalo. Las flechas indican algunas de las direcciones en que se expanden los hemisferios. La pared rostral del prosencéfalo, conocida como lámina terminal, es muy delgada. *C,* Esquema de un prosencéfalo que señala cómo el techo ependimario es arrastrado finalmente al interior de los lóbulos temporales como consecuencia del modelo de crecimiento en C de los hemisferios cerebrales.



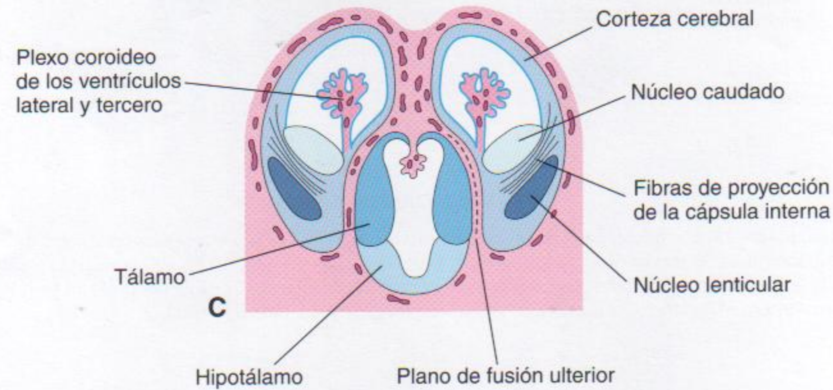


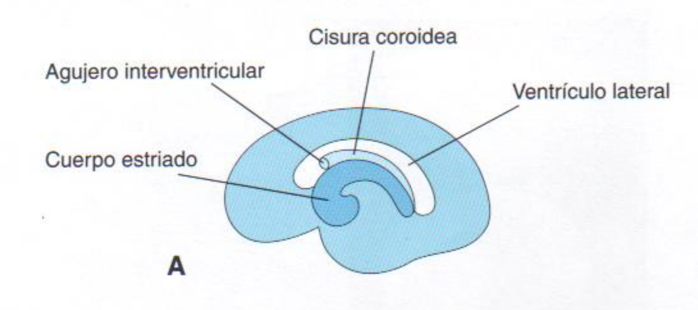
Figura 18 - 29. *A,* Dibujo de la superficie interna del prosencéfalo de un embrión de 10 semanas que muestra los derivados diencefálicos, las comisuras principales y los hemisferios cerebrales en expansión. *B,* Corte transversal del prosencéfalo en el nivel del agujero interventricular que muestra el cuerpo estriado y los plexos coroideos de los ventrículos laterales. *C,* Corte similar alrededor de las 11 semanas que señala la división del cuerpo estriado en los núcleos caudado y lenticular por la cápsula interna. Asimismo, se muestra la relación del desarrollo de los hemisferios cerebrales con el diencéfalo.

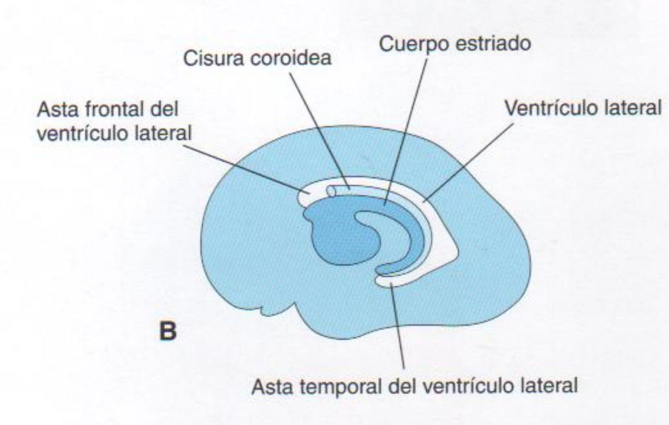
tral, formando el lóbulo temporal; durante este proceso arrastra con él al ventrículo (formando el cuerno temporal) y a la **cisura coroidea** (Figura 18-30). En esta localización, la delgada pared interna del hemisferio se invagina a lo largo de la cisura coroidea por la piamadre vascular para formar el *plexo coroideo del asta temporal* (véase Figura 18-29*B*). A medida que se diferencia la corteza cerebral, las fibras que se dirigen hacia y salen desde ella pasan a través del **cuerpo estriado** y lo dividen en los *núcleos caudado* y *lenticular*. Esta vía de fibras, la **cápsula interna** (véase Figura 18-29*C*), toma forma de C al hacerlo el hemisferio. El **núcleo caudado** se elonga y adquiere forma de C, ajustándose al contorno del ventrículo lateral (véase Figura 18-30). Su cabeza en forma de guisante y su cuerpo alargado se encuentran en el suelo del asta frontal y cuerpo del ventrículo lateral, mientras que su cola efectúa un giro en U para alcanzar el techo del asta temporal o inferior.

Comisuras cerebrales

A medida que se desarrolla la corteza cerebral, unos grupos de fibras, las **comisuras,** conectan entre sí áreas correspondientes de los hemisferios cerebrales (véase Figura 18-29). La más importante de ellas es la **lámina terminal,** el extremo rostral del prosencéfalo. Esta lámina se extiende desde la placa del techo del diencéfalo hasta el quiasma óptico y constituye la ruta natural desde uno a otro hemisferio. Las primeras comisuras que se forman, la *comisura anterior* y la *comisura del hipocampo,* son haces pequeños de fibras que conectan partes cerebrales antiguas desde el punto de vista filogenético. La **comisura anterior** conecta el bulbo olfatorio y áreas relacionadas de un hemisferio con las del lado opuesto. La **comisura del hipocampo** conecta las formaciones del hipocampo.

La comisura cerebral más grande es el **cuerpo calloso** (véase Figura 18-29*A*), que conecta áreas neocorticales. El cuerpo calloso se encuentra en un principio en la lámi-





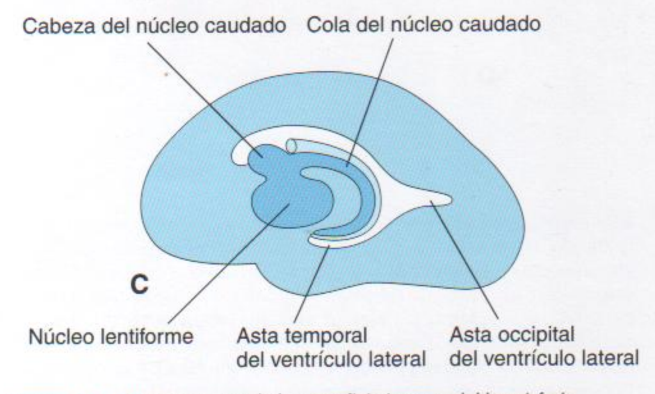


Figura 18 - 30. Diagramas de la superficie interna del hemisferio cerebral derecho en desarrollo que muestran la formación del ventrículo lateral, la cisura coroidea y el cuerpo estriado. *A,* 13 semanas. *B,* 21 semanas. *C,* 32 semanas.

na terminal, pero a medida que la corteza crece se le añaden fibras; como consecuencia de ello, se extiende de forma gradual más allá de la lámina terminal. El resto de la **lámina terminal** se sitúa entre el cuerpo calloso y el fórnix y se alarga para formar el delgado **tabique pelúcido** *(septum pellucidum),* una placa delgada de tejido cerebral. Al nacer, el cuerpo calloso se extiende sobre el techo del diencéfalo. El **quiasma óptico,** que se desarrolla en la parte ventral de la lámina terminal (véase Figura 18-29*A*), está compuesto por fibras de las mitades internas de las retinas que cruzan la línea media para unirse a la vía óptica del lado opuesto.

Las paredes de los hemisferios cerebrales en desarrollo muestran inicialmente las tres zonas típicas del tubo neural (ventricular, intermedio y marginal); posteriormente, aparece una cuarta, la zona subventricular. Las células de la zona intermedia migran hacia la zona marginal y dan lugar a las capas corticales. Por consiguiente, la sustancia gris se localiza periféricamente y los axones de sus cuerpos celulares pasan centralmente y forman un gran volumen de sustancia blanca, el **centro bulbar.**

En un principio, la superficie de los hemisferios es lisa (Figura 18-31*A*); sin embargo, a medida que avanza el crecimiento, se desarrollan **surcos** *(sulci)* y **circunvoluciones** *(gyri)* (véanse Figuras 18-31*B* y *C*). Los surcos y circunvoluciones permiten un aumento considerable del área de superficie de la corteza cerebral sin precisar de un incremento importante del tamaño craneal (Figura 18-32*B* y *C*). A medida que crece cada hemisferio cerebral, la corteza que recubre la superficie externa del cuerpo estriado crece relativamente despacio y en poco tiempo se queda pequeña (véase Figura 18-31*D*). Esta corteza enterrada, oculta en las profundidades del surco (fisura) lateral del hemisferio cerebral (véase Figura 18-32), es la **ínsula** (L., isla).

Anomalías congénitas del encéfalo

Debido a la complejidad de su evolución embriológica, es frecuente el desarrollo anómalo del encéfalo (alrededor de 3 de cada 1.000 nacimientos). La mayoría de las anomalías congénitas del encéfalo, como la meroanencefalia (anencefalia) y el meningoencefalocele, son consecuencia del cierre defectuoso del neuroporo rostral a lo largo de la cuarta semana (Figura 18-33*C*) y afectan a los tejidos suprayacentes (meninges y bóveda craneal). Los factores que originan ATN son de naturaleza genética, nutricional o ambiental. Las anomalías congénitas del encéfalo pueden deberse a alteraciones de la morfogenia o la histogenia del tejido nervioso, o bien a fallos del desarrollo en estructuras asociadas (notocorda, somitas, mesénquima y cráneo). La histogenia anómala de la corteza cerebral puede dar lugar a convulsiones (Figura 18-34) y varios tipos de **retraso mental.** El desarrollo intelectual anómalo puede ser el resultado de la exposición del embrión/feto a ciertos virus y niveles elevados de radiación durante el período del desarrollo comprendido entre las semanas 8 y 16 (véase Capítulo 8). En la aparición de la **parálisis cerebral** podrían estar implicados factores prenatales; sin embargo, esta deficiencia motora central se debe con mayor frecuencia al daño ocasionado a un encéfalo fetal normal durante el parto. La parálisis cerebral representa uno de los trastornos más incapacitantes de la niñez.

Cráneo bífido

Las anomalías que acontecen durante la formación del cráneo *(cráneo bífido)* se asocian con frecuencia a anomalías congénitas del encéfalo o las meninges. Las anomalías craneales suelen encontrarse en el plano medio de la bóveda craneal (véase Figura 18-33*A*). Frecuentemente, el defecto se sitúa en la parte escamosa del hueso occipital y puede incluir a la parte posterior del agujero occipital. Por lo general, cuando la anomalía es pequeña únicamente se hernian las meninges y se trata de un **meningocele craneal** o cráneo bífido con meningocele (véase Figura 18-33*B*).

El cráneo bífido asociado a herniación del encéfalo o de sus meninges ocurre aproximadamente en uno de cada 2.000 nacimientos. Cuando la anomalía craneal es grande, las meninges y parte del encéfalo (Gr. *enkephalos*) se hernian, formando un **meningoencefalocele** (véanse Figuras 18-33C y 18-35). Si el cerebro que se hernia contie-

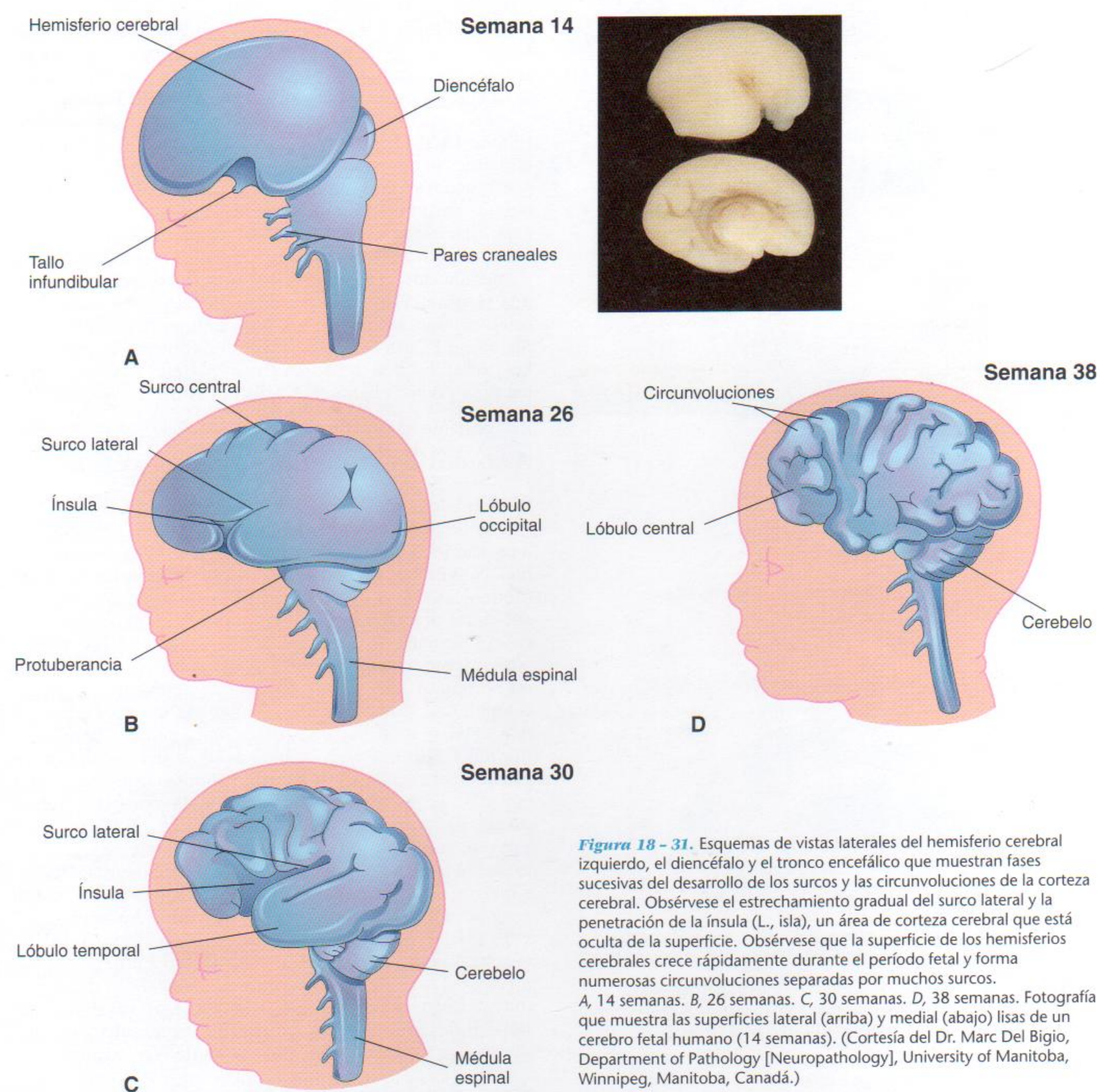


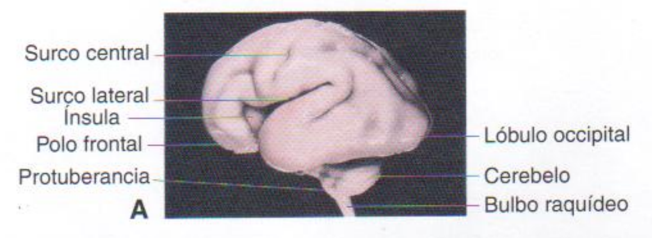
Figura 18 - 31. Esquemas de vistas laterales del hemisferio cerebral izquierdo, el diencéfalo y el tronco encefálico que muestran fases sucesivas del desarrollo de los surcos y las circunvoluciones de la corteza cerebral. Obsérvese el estrechamiento gradual del surco lateral y la penetración de la ínsula (L., isla), un área de corteza cerebral que está oculta de la superficie. Obsérvese que la superficie de los hemisferios cerebrales crece rápidamente durante el período fetal y forma numerosas circunvoluciones separadas por muchos surcos. *A,* 14 semanas. *B,* 26 semanas. *C,* 30 semanas. *D,* 38 semanas. Fotografía que muestra las superficies lateral (arriba) y medial (abajo) lisas de un cerebro fetal humano (14 semanas). (Cortesía del Dr. Marc Del Bigio, Department of Pathology [Neuropathology], University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

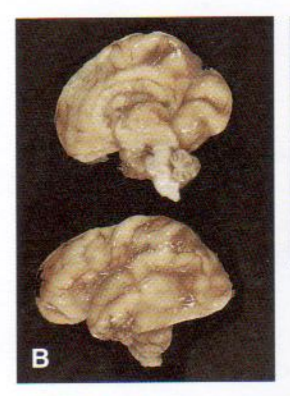
ne una parte del sistema ventricular, la anomalía se llama **meningohidroencefalocele** (véase Figura 18-33*D*).

Exencefalia y meroanencefalia

Estas graves anomalías cerebrales se deben a la falta de cierre del rostroporo neural durante la cuarta semana del desarrollo. Como consecuencia de ello, el primordio del prosencéfalo es anómalo y el desarrollo de la bóveda craneal, defectuoso (véanse Figuras 18-19, 18-36 y 18-37). La mayoría del encéfalo embrionario está expuesto o se sale del cráneo, la denominada **exencefalia.** Debido a la estructura anómala y vascularización del encéfalo extraencefálico embrionario, el tejido nervioso sufre una degeneración. Los restos del encéfalo aparecen como una masa vascular esponjosa formada principalmente por estructuras del rombencéfalo. Aunque esta ATN se conoce como **anencefalia** (Gr. *an,* sin, + *enkephalos,* encéfalo), siempre existe un tallo encefálico rudimentario y tejido neural funcionante en los lactantes vivos. Por este motivo, el término *meroanencefalia* (Gr. *meros,* parte) resulta más adecuado para referirse a esta anomalía.

La *meroanencefalia constituye una anomalía mortal común que se observa como mínimo en uno de cada 1.000 nacimientos.* Su incidencia es entre dos y cuatro veces mayor en mujeres que en varones. Se encuentra siempre asociada a acrania (ausencia de la bóveda craneal) y se puede relacionar con *raquisquisis* cuando el defecto del cierre del tubo neural es amplio (véanse Figuras 18-14 y 18-37). La meroanencefalia es la anomalía grave más frecuente observada en fetos muertos. *El mantenimiento de la vida extrauterina es*





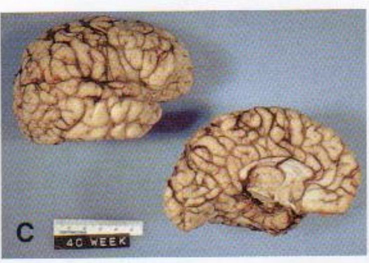


Figura 18 - 32. *A,* Fotografía de una vista lateral del cerebro de un feto nacido muerto (25 semanas). (Tomada de Nishimura H, Semba R, Tanimura T, Tanaka O: *Prenatal Development of the Human with Special Reference to Craniofacial Structures: An Atlas.* US Department of Health, Education, and Welfare, National Institutes of Health, Bethesda, EE.UU., 1977.) *B,* Fotografía que ilustra las superficies interna (arriba) y lateral (debajo) del encéfalo fetal (semana 25). *C,* Fotografía que muestra las superficies lateral (arriba) e interna (abajo) del encéfalo fetal (semana 38). Obsérvese que, a medida que el encéfalo crece, el patrón de circunvoluciones de los hemisferios cerebrales se hace más complejo –compárese con la Figura 18-31–. (Cortesía del Dr. Marc Del Bigio, Department of Pathology [Neuropathology], University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

imposible en lactantes con meroanencefalia. Los lactantes afectados por esta grave ATN sobreviven escasas horas tras su nacimiento. La meroanencefalia se sospecha en el útero cuando existe una concentración elevada de *alfafetoproteína* en el líquido amniótico (véase Capítulo 6). Se puede diagnosticar con facilidad mediante ecografía (véase Figura 18-37), fetoscopia y radiografía, ya que hay ausencia de partes extensas del encéfalo y la bóveda craneal. Se suele efectuar un aborto terapéutico, si la madre lo solicita, cuando la continuación del embarazo originará el nacimiento de un niño con anomalías graves, como la meroanencefalia, incompatibles con la vida extrauterina.

La exencefalia y la meroanencefalia se pueden inducir experimentalmente en ratas por medio de agentes teratógenos. Los estudios de abortos humanos exencefálicos sugieren que el proceso es semejante en el hombre. La incidencia familiar de estos defectos indica con claridad la participación de factores genéticos. *La meroanencefalia suele tener una herencia multifactorial.* Un exceso de líquido amniótico **(polihidramnios)** se suele asociar con meroanencefalia, posiblemente debido a la falta de control neural para ingerirlo; por tanto, el líquido no pasa hacia los intestinos para su absorción y ulterior eliminación a través de la placenta.

Microcefalia

En el caso de este trastorno poco común, la bóveda craneal y el encéfalo son pequeños, pero el tamaño de la cara es normal (Figura 18-38). Estos niños tienen un *retraso mental notable* debido al infradesarrollo del encéfalo. La microcefalia (Gr. *mikros,* pequeño + *kephale,* cabeza) es consecuencia de la *microencefalia* (Gr. *mikros,* pequeño + *enkephalos,* encéfalo), puesto que el crecimiento de la *bóveda craneal* se debe en gran parte a la presión del encéfalo en desarrollo.

Con frecuencia se desconoce la causa de la microcefalia. Algunos casos parecen tener un origen genético (autosómico recesivo), mientras que otros se deben a factores ambientales. La exposición a cantidades grandes de radiación ionizante, agentes infecciosos (como citomegalovirus, virus de la rubéola y *Toxoplasma gondii* [véase Capítulo 8], así como a ciertas drogas (alcoholismo materno) durante el período fetal son factores contribuyentes en algunos casos. Se puede detectar la microcefalia en el útero mediante ecografías realizadas durante la gestación. Una cabeza pequeña puede ser consecuencia de la *sinóstosis prematura* (unión ósea) de todas las suturas craneales (véase Capítulo 15); no obstante, la bóveda craneal es delgada y con marcas exageradas de las circunvoluciones.

Agenesia del cuerpo calloso

En este trastorno hay una ausencia total o completa del cuerpo calloso, la principal comisura neocortical de los hemisferios cerebrales (Figura 18-39*A* y *B*). Puede ser asintomático, pero son frecuentes las convulsiones y la deficiencia mental. En dos hermanas con agenesia del cuerpo calloso, la única sintomatología consistió en convulsiones, recurrentes en una de ellas, pero tan sólo ocasionales y menores en la otra. Sus CI se encontraban dentro del promedio. Se desconoce la causa de esta anomalía; no se dispone de indicios que sugieran que se trata de un trastorno hereditario.

Hidrocefalia

El aumento significativo del tamaño de la cabeza suele ser consecuencia de un desequilibrio entre la producción y la absorción de líquido cefalorraquídeo (LCR); debido a ello, existe un **exceso de LCR** en el sistema ventricular del encéfalo (Figura 18-40). *La hidrocefalia se debe al deterioro de la circulación y la absorción de LCR* y, en ciertos casos poco frecuentes, al aumento de producción de este líquido por un adenoma del plexo coroideo. Con frecuencia, la alteración de la circulación del LCR se debe a la **estenosis congénita del acueducto** (véanse Figuras 18-40 y 18-41). El acueducto cerebral es estrecho o está formado por varios conductos diminutos. En algunos casos, la estenosis del acueducto se transmite mediante un carácter ligado al cromosoma X, pero la mayoría de ellos parecen ser debidos a una *infección fetal* (como citomegalovirus o *Toxoplasma gondii* [véase Capítulo 8]), o bien a la prematuridad asociada con hemorragia intraventicular. La presencia de sangre en el espacio subaracnoideo puede obstruir las cisternas o las vellosidades aracnoideas.

El bloqueo de la circulación del LCR comporta la dilatación de los ventrículos proximales a la obstrucción, acumulación interna de LCR y presión en los hemisferios cerebrales (véase Figura 18-41). Esta dilatación presiona al encéfalo entre el líquido ventricular y los huesos de la bóveda. En los lactantes, la presión interna da lugar a un ritmo acelerado de expansión del encéfalo y la bóveda craneal debido a que las suturas fibrosas no están fusionadas. *El término hidrocefalia se suele usar para la hidrocefalia obstructiva o no comunicante, en la que todo o parte del sistema ventricular ha sufrido un*

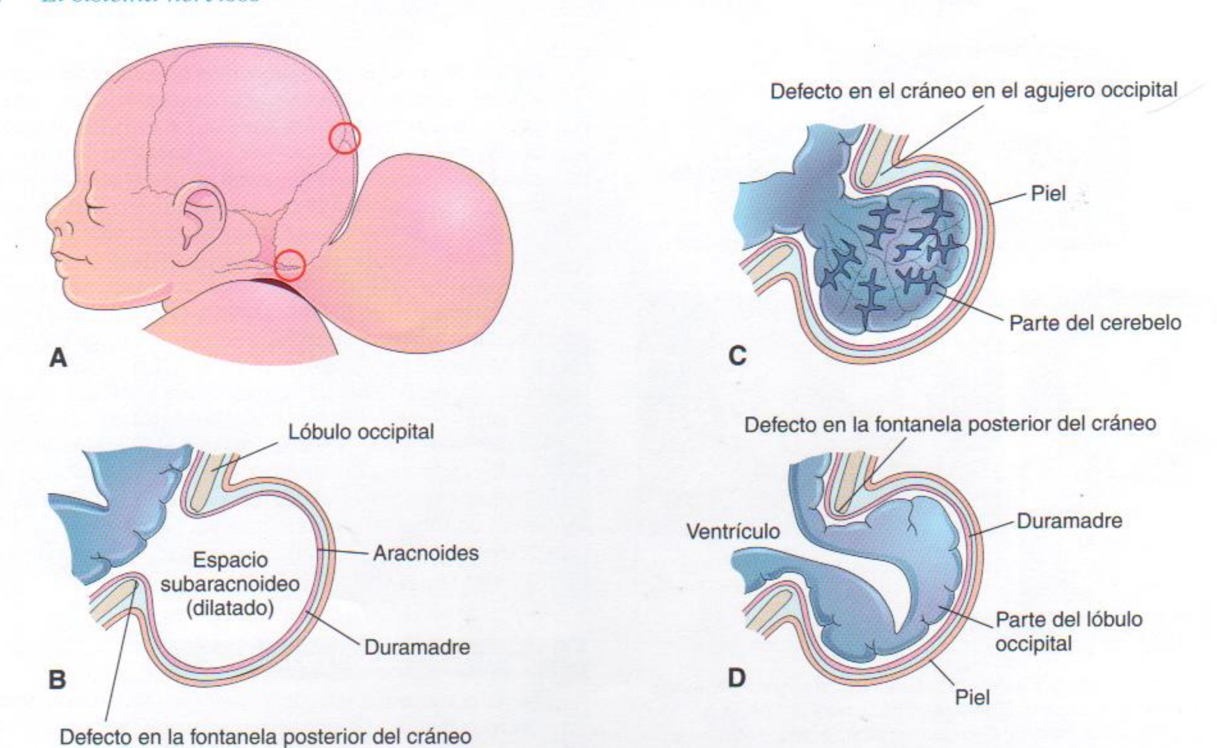
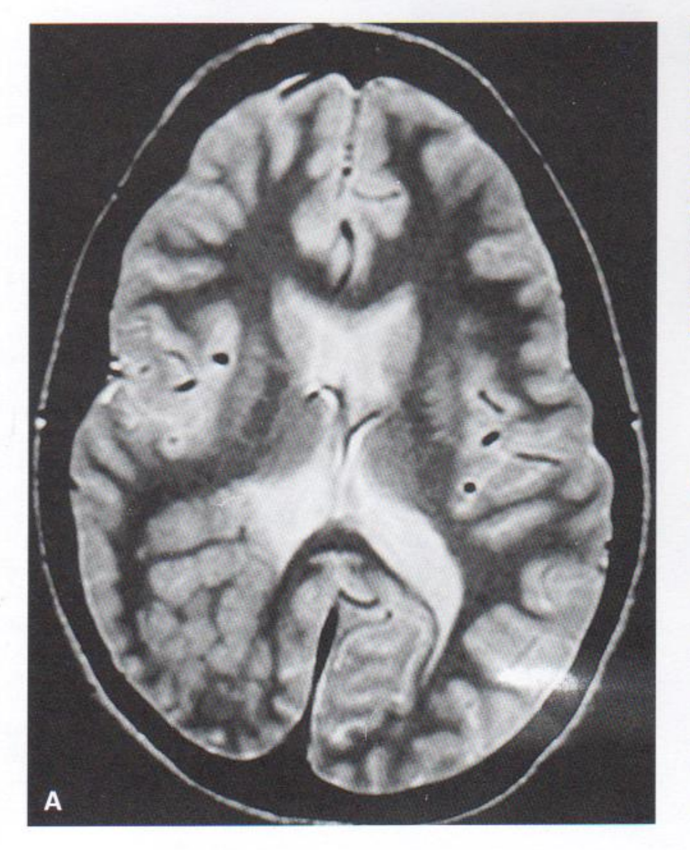


Figura 18 - 33. Esquemas de un cráneo bífido (defecto óseo del cráneo) y diversos tipos de herniación del cerebro o meninges. *A,* Dibujo de la cabeza de un recién nacido con un gran saliente en la región occipital del cráneo. El círculo rojo superior indica un defecto craneal en la fontanela superior. El círculo rojo inferior muestra un defecto craneal en la proximidad del agujero occipital. *B,* Meningocele formado por una protrusión de las meninges craneales llena de líquido cefalorraquídeo (LCR). *C,* Meningoencefalocele que se forma por la salida de una parte del cerebro recubierta de meninges y piel. *D,* Meningohidroencefalocele formado por la salida de parte del lóbulo occipital que contiene una parte del asta posterior del ventrículo lateral.



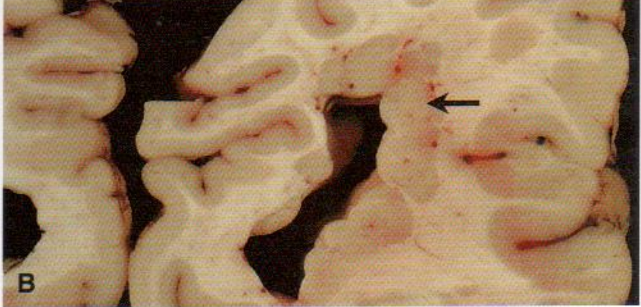


Figura 18 - 34. *A,* Corteza cerebral heterotópica focal. Imagen de resonancia magnética de una joven de 19 años de edad con convulsiones que muestra una corteza cerebral heterotópica en el lóbulo parietal derecho, con una muesca en el ventrículo lateral del mismo lado; obsérvese la falta de corteza organizada en la superficie suprayacente del encéfalo. La corteza heterotópica se debe a una interrupción de la migración centrífuga de neuroblastos a lo largo de las prolongaciones radiales de células gliales. (Cortesía del Dr. Gerald Smyser, Altru Health System, Grand Forks, ND, EE.UU.) *B,* Fotografía de un corte coronal de un encéfalo adulto con heterotopia periventricular *(flecha)* en el cerebro parietal. Las estructuras de la sustancia gris lobulada a lo largo del ventrículo representan células que no han logrado migrar, pero que se han diferenciado en neuronas. (Cortesía del Dr. Marc R. Del Bigio, Department of Pathology [Neuropathology], University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)



Figura 18 - 35. Fotografía de un niño con un gran meningoencefalocele en el área occipital. (Cortesía del Dr. A. E. Chudley, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital and University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

aumento de tamaño. Cuando se bloquean las aperturas del cuarto ventrículo o los espacios subaracnoideos crecen todos los ventrículos, mientras que cuando únicamente se ha obstruido el acueducto cerebral, se produce una dilatación de los ventrículos lateral y tercero (véase Figura 18-41). La obstrucción de un agujero interventricular puede causar la dilatación de un ventrículo. La hidrocefalia debida a la obstrucción de las cisternas subaracnoideas o al funcionamiento incorrecto de las vellosidades aracnoideas se denomina **hidrocefalia no obstructiva o comunicante**. A pesar de que la hidrocefalia se puede acompañar de una espina bífida quística, el crecimiento de la cabeza puede no ser obvio al nacer. La hidrocefalia suele producir un adelgazamiento de los huesos de la bóveda craneal, prominencia de la frente, atrofia de la corteza cerebral y de la sustancia blanca (véase Figura 18-40*B* y *C*) y compresión de los ganglios basales y del diencéfalo.

Holoprosencefalia

En esta anomalía grave y relativamente frecuente del desarrollo se han implicado factores genéticos y ambientales (Figura 18-42). La diabetes materna y los teratógenos, como las dosis elevadas de alcohol, pueden destruir células embrionarias del plano medio del disco embrionario durante la tercera semana, produciendo diversas anomalías congénitas por la formación defectuosa del prosencéfalo. Los lactantes presentan un prosencéfalo pequeño y los ventrículos laterales se suelen fusionar para formar un único ventrículo de gran tamaño. Por lo general, los defectos del desarrollo del prosencéfalo causan anomalías faciales como consecuencia de la reducción de tejido en la prominencia nasal (véase Capítulo 10). La cercanía excesiva de los ojos *(hipotelorismo)* suele indicar la existencia de holoprosencefalia. Los *estudios moleculares* han permitido identificar varios genes relacionados con este trastorno, como es el caso de *erizo sónico (Shh).*

Hidranencefalia

Se trata de una anomalía muy poco frecuente (Figura 18-43). *Los hemisferios cerebrales están ausentes o representados por sacos membranosos con restos de la corteza cerebral dispersa sobre las membranas.* El tronco encefálico (mesencéfalo, protuberancia y bulbo raquídeo) se encuentra relativamente intacto. El aspecto de estos recién nacidos suele ser normal al nacer; no obstante, la cabeza crece en exceso después de ese momento por la acumulación de LCR. Por lo general se suele efectuar una **derivación ventriculoperito-**

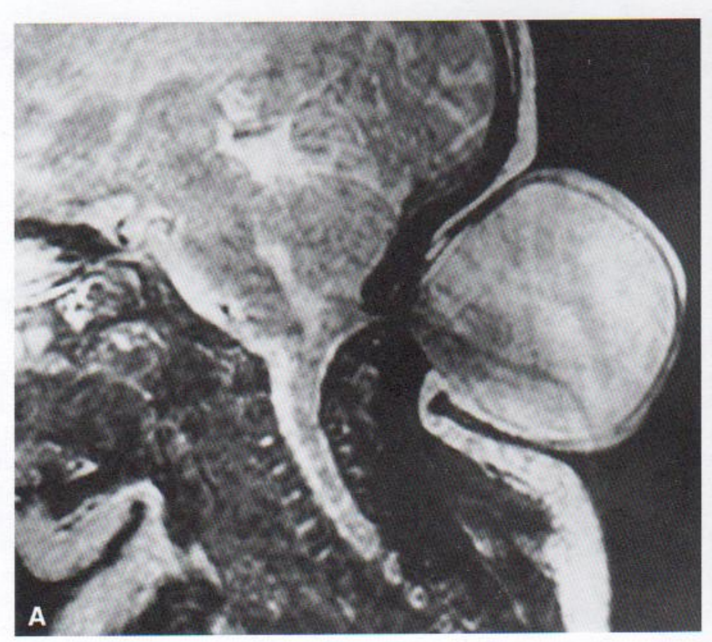




Figura 18 - 36. Imágenes de resonancia magnética (RM) de un niño de un día de edad. *A,* RMN sagital obtenida de modo que el LCR es brillante. La imagen está borrosa por el movimiento del niño. *B,* Imagen axial localizada en el defecto craneal cercano al agujero occipital y obtenida de modo que el LCR aparece oscuro. (Compárese con la Figura 18-33C.) (Cortesía del Dr. Gerald S. Smyser, Altru Health System, Grand Forks, ND, EE.UU.)



Figura 18 - 37. Ecografía de un feto normal a las 12 semanas de gestación *(izquierda)* y un feto de 14 semanas que presenta acrania y meroanencefalia *(derecha)*. (Tomado de Pooh RK, Pooh KH: Transvaginal 3D and Doppler ultrasonography of the fetal brain. *Sem Perinatology* 25:*38*, 2001).

neal con el fin de prevenir el crecimiento adicional de la bóveda craneal. No hay desarrollo mental y el desarrollo cognitivo es escaso o nulo. Se desconoce el origen de esta anomalía rara y grave; sin embargo, se dispone de indicios que apuntan que podría ser resultado de la obstrucción temprana del flujo sanguíneo hacia las áreas irrigadas por las arterias carótidas internas.

Malformación de Arnold-Chiari

Se trata de la anomalía congénita más común de las que afectan al cerebelo (Figura 18-44). *Una proyección en forma de lengua y el desplazamiento inferior del vermis del cerebelo se hernian a través del agujero occipital hacia el canal vertebral.* La anomalía origina un tipo de hidrocefalia comunicante en la que hay interferencia en la absorción del LCR, como consecuencia de lo cual la totalidad del sistema ventricular está distendida. La malformación de **Arnold-Chiari** o de **Chiari** ocurre en uno de cada 1.000 nacimientos y con frecuencia se acompaña de espina bífida con mielomeningocele, espina bífida con mielosquisis e hidrocefalia. No está bien definida la causa de esta patología; sin embargo, la fosa craneal tiene un tamaño anormalmente pequeño en estos niños.

Retraso mental

El deterioro congénito de la inteligencia se puede deber a diversos trastornos de base genética (como el síndrome de Down). El retraso mental puede ser consecuencia de la acción de un gen mutado o bien de una anomalía cromosómica (p. ej., un cromosoma 13, 18 ó 21 adicional). En el Capítulo 8 se comentan las anomalías cromosómicas y el retraso mental. **El alcoholismo materno constituye el motivo más frecuente de retraso mental.** El período del desarrollo humano comprendido entre las semanas 8 y 16 representa el período de mayor sensibilidad de *daño encefálico fetal debido a dosis elevadas de radiación.* Hacia finales de la semana 16, la mayor parte de la proliferación neuronal y migración celular hacia la corteza cerebral ha finalizado. La disminución suficiente del número de células en dicha corteza comporta un retraso mental grave. Se puede recomendar el aborto terapéutico cuando la exposición supera 10.000 mrad. Los trastornos que afectan al metabolismo proteico, glucídico y lipídico también pueden originar retraso mental. Las *infecciones maternas y fetales* (como la sífilis, por virus de la rubéola, la toxoplasmosis y por citomegalovirus) y el cretinismo se asocian con frecuencia al retraso mental. El retraso del desarrollo mental durante el *período de crecimiento posnatal* puede ser debido a lesiones al nacer, toxinas (como el plomo), infecciones cerebrales (p. ej., meningitis), traumatismo cerebral consecuencia de lesiones de la cabeza y envenenamiento.

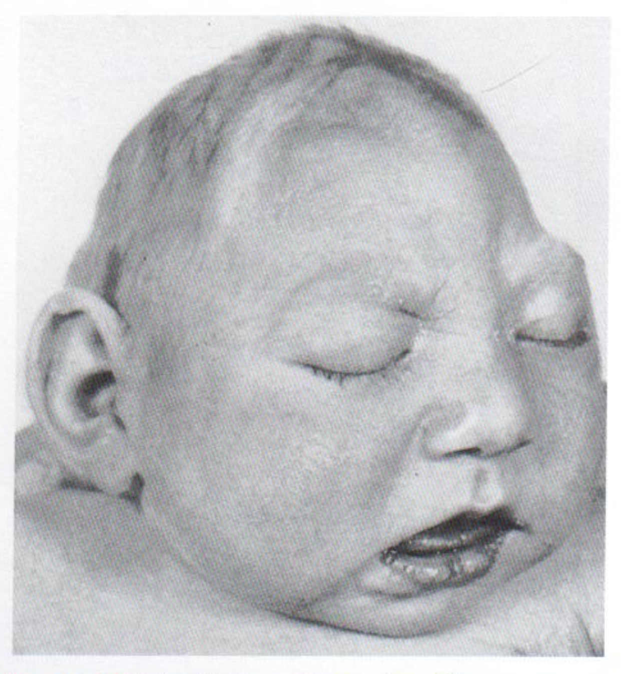
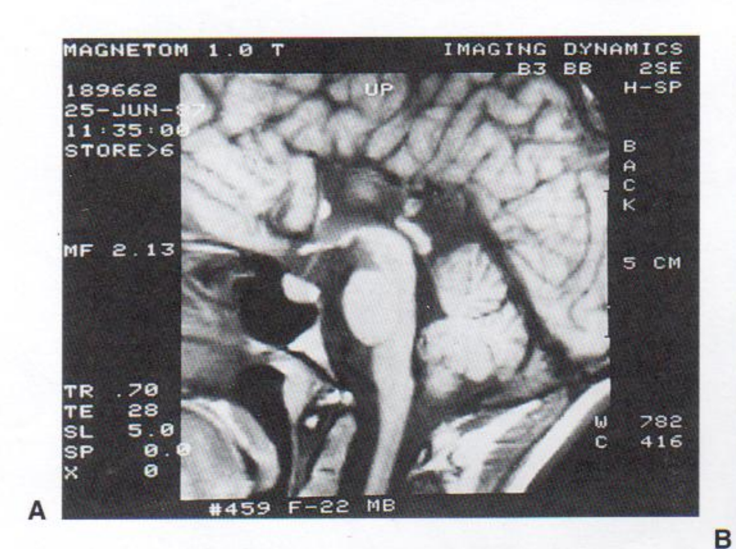


Figura 18 - 38. Fotografía de un niño con microcefalia que muestra la cara típica de tamaño normal y la pequeña bóveda craneal. (Tomado de Laurence KM, Weeks R: Abnormalities of the central nervous system. *En* Norman AP [ed.]: *Congenital Abnormalities in Infancy*, 2.ª ed, 1971. Cortesía de Blackwell Scientific Publications.)

Desarrollo del sistema nervioso periférico

El sistema nervioso periférico (SNP) consta de nervios craneales, raquídeos y viscerales, así como de ganglios craneales, raquídeos y autónomos. El SNP se desarrolla a partir de diversas fuentes, fundamentalmente de la *cresta neural.* Todas las células sensitivas (somáticas y viscerales) del SNP proceden de las **células de la cresta neural.** Los cuerpos celulares de estas células sensitivas se localizan fuera del SNC. Con excepción de las células del ganglio espiral de la cóclea y el ganglio vestibular del PC VIII (nervio vestibulococlear), todas las células sensitivas periféricas son inicialmente bipolares, pero ambas prolongaciones se unen pronto para formar una sola y un tipo de neurona unipolar (véase Figura 18-9*D*). Esta prolongación tiene unas ramificaciones periférica y central. La ramificación periférica finaliza en una terminación sensorial, mientras que el central penetra en la médula espinal o el encéfalo (véase Figura 18-8). Las células sensitivas del ganglio del PC VIII conservan la bipolaridad. El cuerpo celular de cada neurona aferente se recubre de una cápsula de células de



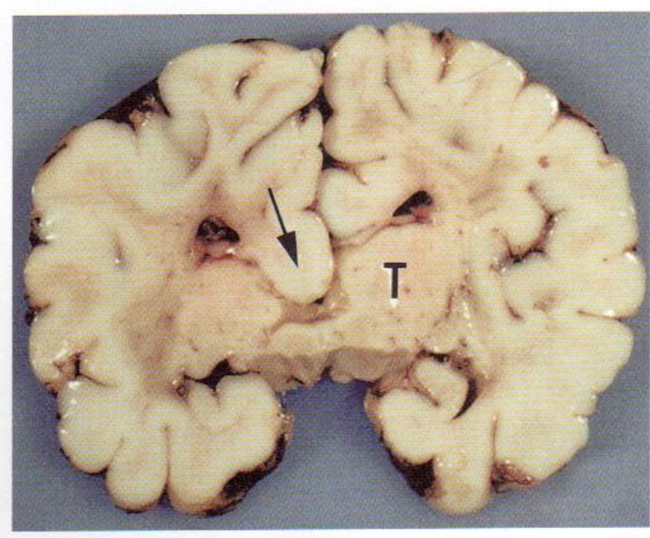


Figura 18 - 39. *A,* Imagen de resonancia magnética sagital del encéfalo de una mujer de 22 años con mentalidad y función motora normales. Se aprecia una ausencia completa del cuerpo calloso. (Cortesía del Dr. Gerald S. Smyser, Altru Health System, Grand Forks, ND. EE.UU.) *B,* Fotografía de un corte coronal del encéfalo de un niño que muestra agenesia del cuerpo calloso, que normalmente debería cruzar la línea media para conectar ambos hemisferios cerebrales. Obsérvese el tálamo (T) y el desplazamiento hacia abajo del cíngulo hacia los ventrículos lateral y tercero *(flecha).* (Cortesía del Dr. Marc R. Del Bigio, Department of Pathology [Neuropathology], University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

Schwann modificadas, las **células satélite** (véase Figura 18-8), que provienen de células de la cresta neural. Esta cápsula es continua con la vaina neurolemal de células de Schwann que rodea a los axones de las neuronas aferentes. En la parte externa de las células satélite existe una capa de tejido conjuntivo que se continúa con una vaina endoneural de las fibras nerviosas. Este tejido conjuntivo y las vainas endoneurales proceden del mesénquima.

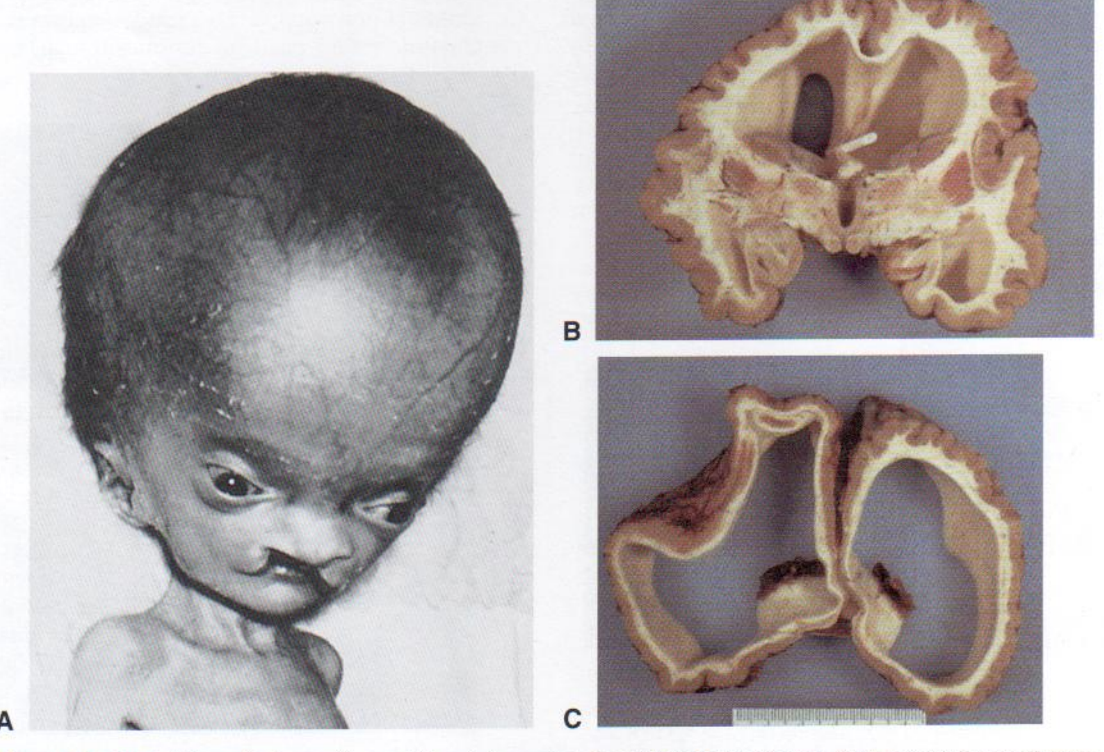


Figura 18 - 40. *A,* Fotografía de un niño con hidrocefalia y paladar hendido leporino bilateral. *B* y *C,* Fotografías que ilustran el encéfalo de un niño de 10 años de edad que había desarrollado hidrocefalia en el útero como consecuencia de estenosis del acueducto. La sustancia blanca delgada presenta una buena mielinización. En el asta frontal del ventrículo hay un tubo de derivación insertado con el fin de tratar la hidrocefalia. (Cortesía del Dr. Marc R. Del Bigio, Department of Pathology [Neuropathology], University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

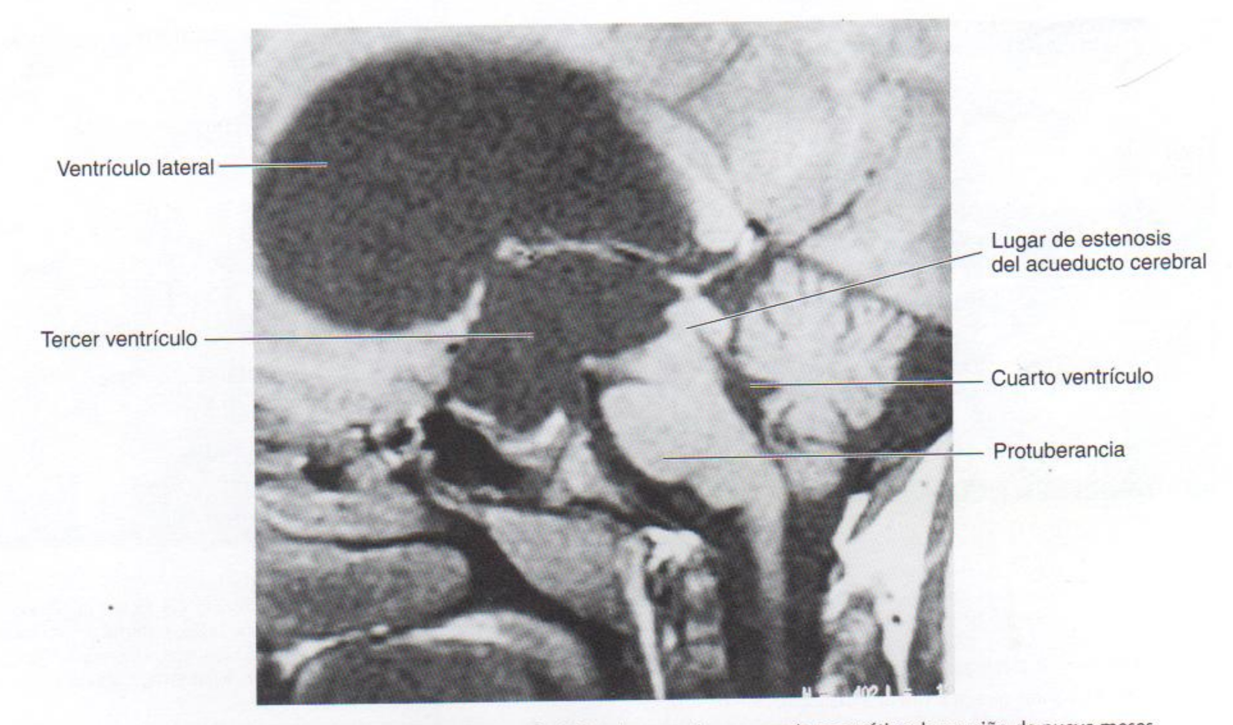


Figura 18 - 41. Estenosis congénita del acueducto cerebral. Esta imagen de resonancia magnética de un niño de nueve meses de edad con una cabeza grande muestra los ventrículos laterales y tercero de gran tamaño. El LCR aparece oscuro en estas imágenes. El acueducto cerebral aparece como una línea oscura ventral respecto al techo del mesencéfalo. El extremo craneal del acueducto es estenótico (estrecho), lo que comporta la ausencia de LCR oscuro. (Cortesía del Dr. Gerald S. Smyser, Altru Health System, Grand Forks, ND, EE.UU.)

Las células de la cresta neural en el encéfalo en desarrollo migran para formar ganglios sensoriales solamente en relación con los nervios trigémino (PC V), facial (PC VII), vesticulococlear (PC VIII), glosofaríngeo (PC IX) y vago (PC X). Las células de dicha cresta también se diferencian en neuronas multipolares de los *ganglios autónomos* (véase Figura 18-8), incluyendo ganglios de los troncos simpáticos que se encuentran a los lados de los cuerpos vertebrales; ganglios colaterales o prevertebrales en plexos del tórax y abdomen (como los plexos cardíaco, celíaco y mesentérico), y ganglios parasimpáticos o terminales en o cerca de las vísceras (p. ej., plexos submucoso o de Meissner). Las células de los paraganglios o **células cromafines** también derivan de la cresta neural. El término *paraganglio* abarca varios grupos muy diseminados de células similares en varios respectos a las medulares de las glándulas suprarrenales. Los grupos celulares se hallan principalmente en posición retroperitoneal, con frecuen-

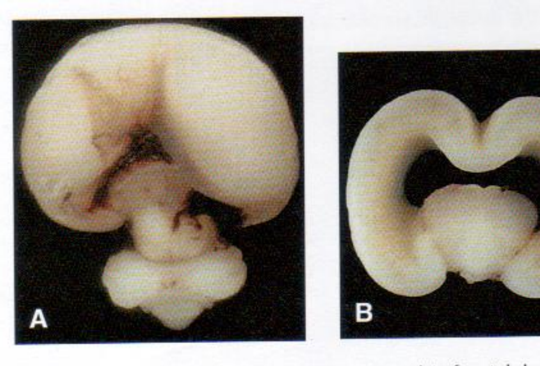


Figura 18 - 42. Fotografías que muestran una vista frontal de un encéfalo intacto *(A)* y de un corte coronal *(B)* de un feto de 21 semanas de gestación con holoprosencefalia. (Cortesía del Dr. Marc R. Del Bigio, Department of Pathology [Neuropathology], University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.) Este defecto del desarrollo se debe a la falta de segmentación del prosencéfalo (tubo neural rostral) hacia los hemisferios cerebrales izquierdo y derecho, telencéfalo y diencéfalo, así como los bulbos olfatorios y vías ópticas.

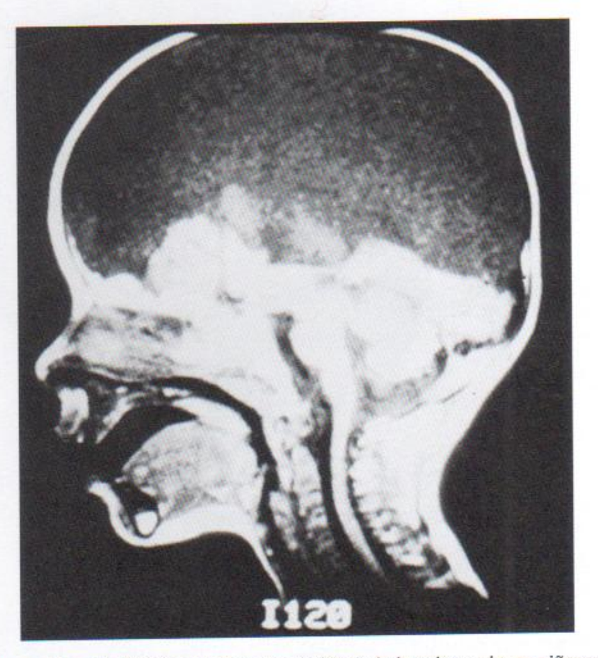


Figura 18 - 43. RM (resonancia magnética) de la cabeza de un niño con hidranencefalia que muestra el tronco encefálico y la médula espinal con remanentes del cerebelo y la corteza cerebral. El resto del cráneo está lleno de LCR. (Tomada de Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM [eds.]: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1996.)

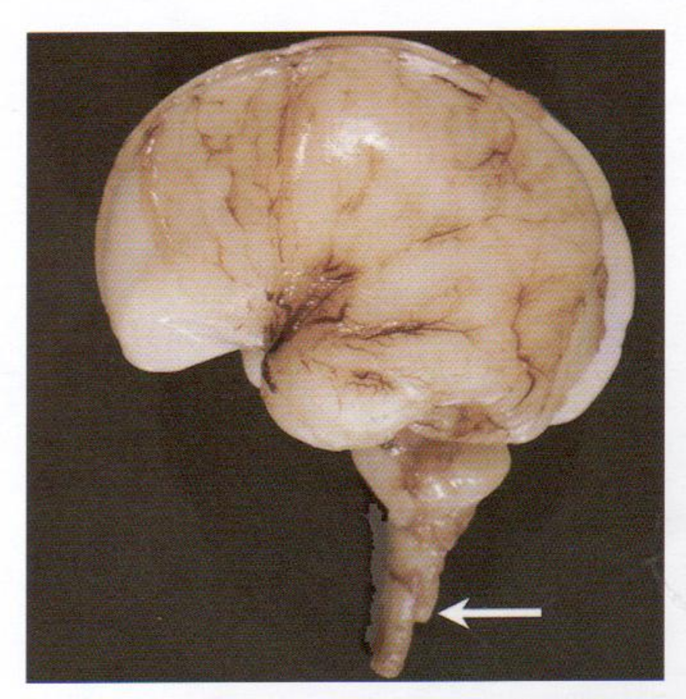


Figura 18 - 44. Fotografía que muestra una malformación de Arnold Chiari de tipo II en un feto de 23 semanas de gestación. La exposición *in situ* del rombencéfalo revela tejido cerebeloso *(flecha)* por debajo del agujero occipital. (Cortesía del Dr. Marc R. Del Bigio, Department of Pathology [Neuropathology], University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

cia en asociación con los ganglios simpáticos. Los cuerpos carotídeos y aórticos también poseen pequeñas islas de células cromafines asociadas a ellos. Estos grupos diseminados de células cromafines constituyen el **sistema cromafín.** Asimismo, las células de la cresta dan lugar a los melanoblastos (precursores de los *melanocitos*) y a las células de la médula de la glándula suprarrenal.

Nervios raquídeos

Las fibras nerviosas motoras que surgen de la médula espinal comienzan a aparecer a finales de la cuarta semana (véanse Figuras 18-4 y 18-6 a 18-8). Las fibras nerviosas salen de células de las *placas basales* de la médula espinal en desarrollo y emergen como una serie continua de raicillas a lo largo de su superficie ventrolateral. Las fibras destinadas a un grupo muscular determinado en desarrollo se organizan en un haz, formando una **raíz nerviosa ventral**. Las fibras nerviosas de la **raíz nerviosa dorsal** están compuestas por axones procedentes de las células de la cresta neural que migran hacia la cara dorsolateral de la médula espinal, donde se diferencian en células de los **ganglios raquídeos** (véanse Figuras 18-7 a 18-9). Las prolongaciones centrales de las neuronas de los ganglios raquídeos forman un único haz que crece hacia la médula espinal contigua al vértice del asta dorsal de la sustancia gris (véase Figura 18-4*B* y *C*). Las prolongaciones distales de las células de los ganglios raquídeos crecen hacia la raíz nerviosa ventral y finalmente se unen a ella para formar un nervio raquídeo. Inmediatamente antes de su formación, un **nervio raquídeo mixto** se divide en ramas primarias dorsal y ventral (L. *rami*, ramas). La **rama primaria dorsal**, la división menor, inerva la musculatura axial dorsal (véase Figura 16-1), vértebras, articulaciones intervertebrales posteriores y parte de la piel de la espalda. La **rama primaria ventral**, división mayor de cada nervio raquídeo, participa en la inervación de las extremidades y partes ventrolaterales de la pared corporal. Los **plexos nerviosos** mayores (cervical, humeral y lumbosacro) están formados por ramas primarias ventrales.

A medida que se desarrolla cada yema de la extremidad, los nervios de los segmentos de la médula espinal opuestos a éstas se alargan y crecen hacia el miembro. Las fibras nerviosas se distribuyen hasta sus músculos, que se diferencian a partir de células miógenas procedentes de los somitas (véase Capítulo 16). La piel de las extremidades en desarrollo también es inervada de forma segmentaria. Al principio del desarrollo, las ramas primarias ventrales sucesivas se hallan unidas por asas de conexión de fibras nerviosas, especialmente las que inervan a las extremidades (como el *plexo humeral*). La división dorsal de los troncos de estos plexos inervan los músculos extensores y la superficie extensora de las extremidades; las divisiones ventrales de los troncos inervan los músculos flexores y la superficie flexora. Los dermatomas y la inervación cutánea de las extremidades se describen en el Capítulo 17.

Pares craneales

A lo largo de las semanas quinta y sexta del desarrollo se forman doce pares de nervios craneales que se clasifican en tres grupos en función de su origen embriológico.

Pares craneales eferentes somáticos

Los nervios patético (PC IV), motor ocular externo (PC VI), hipogloso (PC XII) y la mayor parte del motor ocular común (PC III) son homólogos a las raíces ventrales de los nervios raquídeos (Figura 18-45). Las células de origen de estos nervios se localizan en la *columna eferente somática* (derivada de las placas basales) del tallo encefálico. Sus axones se distribuyen por los músculos derivados de los miotomas de la cabeza (preótico y occipital; véase Figura 16-4).

El **nervio hipogloso** (PC XII) se asemeja a un nervio raquídeo más que el resto de pares craneales eferentes somáticos. El PC XII se forma por la fusión de las fibras de las raíces ventrales de tres o cuatro nervios occipitales (véase Figura 18-45*A*). Las raíces sensitivas correspondientes a las raíces dorsales de los nervios raquídeos están ausentes. Las fibras motoras somáticas se originan a partir del *núcleo hipogloso*, formado por células motoras similares a las del asta ventral de la médula espinal. Estas fibras dejan la pared ventrolateral del bulbo raquídeo en varios grupos, las *raíces nerviosas hipoglosas*, que convergen para formar el tronco común del PC XII (véase Figura 18-45*B*). Crecen rostralmente y finalmente inervan los músculos de la lengua, que parecen derivar de miotomas occipitales (véase Figura 16-4). Al desarrollarse el cuello, el nervio hipogloso se sitúa en una posición cada vez más alta.

El **nervio motor ocular externo** (PC VI) surge de las células nerviosas de las placas basales del metencéfalo. Pasa de su superficie ventral a la posterior de los tres miotomas próticos de los cuales se piensa procede el músculo recto externo del ojo.

El **nervio patético** (PC IV) procede de células nerviosas de la columna eferente somática de la parte posterior del mesencéfalo. Aunque se trata de un nervio motor, sale dorsalmente del tronco encefálico y pasa ventralmente hacia el músculo oblicuo superior del ojo.

El **nervio motor ocular común** (PC III) inerva la mayoría de los músculos del ojo (esto es, rectos superior, inferior e interno y oblicuo inferior) que se cree derivan de los primeros miotomas preóticos.

Nervios de los arcos faríngeos

Los pares craneales V, VII, IX y X inervan los arcos faríngeos embrionarios; por tanto, las estructuras que se desarrollan a partir de estos arcos reciben su inervación de esos pares craneales (véanse Figura 18-45*A* y Tabla 10-1).

El **nervio trigémino** (PC V) es el nervio correspondiente al primer arco faríngeo, pero posee una rama oftálmica que no es un componente faríngeo. *El PC V es fundamentalmente sensitivo y constituye el principal nervio sensitivo de la cabeza.* El **ganglio trigémino** de gran tamaño se encuentra junto al extremo rostral de la protuberancia y sus células derivan de la parte más anterior de la cresta neural. Las prolongaciones centrales de células en este ganglio forman la gran raíz sensorial del PC V, que penetra en la porción lateral de la protuberancia. Las prolongaciones periféricas de células de este ganglio se separan en tres grandes ramas (nervios oftálmico, maxilar superior y maxilar inferior). Sus fibras sensitivas inervan la piel de la cara, así como el revestimiento de la boca y la nariz (véase Figura 10-7). Las *fibras motoras del PC V* surgen de células de la parte más anterior de la *columna eferente visceral especial* del metencéfalo. El núcleo motor de este nervio se encuentra en la parte media de la protuberancia. Las fibras salen de ésta en el lugar de entrada de las fibras sensitivas y pasan a los músculos de la masticación y a otros que se desarrollan en la prominencia mandibular del primer arco faríngeo (véase Tabla 10-1). El núcleo mesencefálico del PC V se diferencia a partir de células del mesencéfalo que se extienden rostralmente desde el metencéfalo.

El **nervio facial** (PC VIII) es el nervio del segundo arco faríngeo. En su mayor parte está formado por fibras motoras que surgen principalmente de un grupo nuclear de la *columna eferente visceral especial* de la porción caudal de la protuberancia. Estas fibras se distribuyen a los *músculos de la expresión facial*, así como a otros músculos que se forman en el mesénquima del segundo arco faríngeo (véase Tabla 10-1). El pequeño componente eferente visceral general del PC VII termina en los ganglios autónomos periféricos de la cabeza. Las fibras sensitivas del PC VIII surgen de las células del *ganglio geniculado*. Las prolongaciones centrales de estas células penetran en la protuberancia, al tiempo que las periféricas pasan al nervio petroso superficial mayor y, a través del nervio de la cuerda del tímpano, a las papilas gustativas de los dos tercios anteriores de la lengua.

El **nervio glosofaríngeo** (PC IX) es el nervio que corresponde al tercer arco faríngeo. Sus fibras motoras surgen de las columnas eferentes viscerales especial y, en menor medida, de la columna eferente visceral general de la porción anterior del mielencéfalo. El PC IX se forma a partir de varias raicillas que surgen del bulbo inmediatamente caudales respecto al oído interno en desarrollo. Todas las fibras de la columna eferente visceral especial se distribuyen al músculo estilofaríngeo, derivado del mesénquima del tercer arco faríngeo (véase Tabla 10-1). Las fibras eferentes generales se distribuyen al ganglio ótico, desde el cual las fibras posganglionares se dirigen a las glándulas parótida y linguales posteriores. Las *fibras sensitivas del PC IX* se distribuyen como fibras aferentes visce-

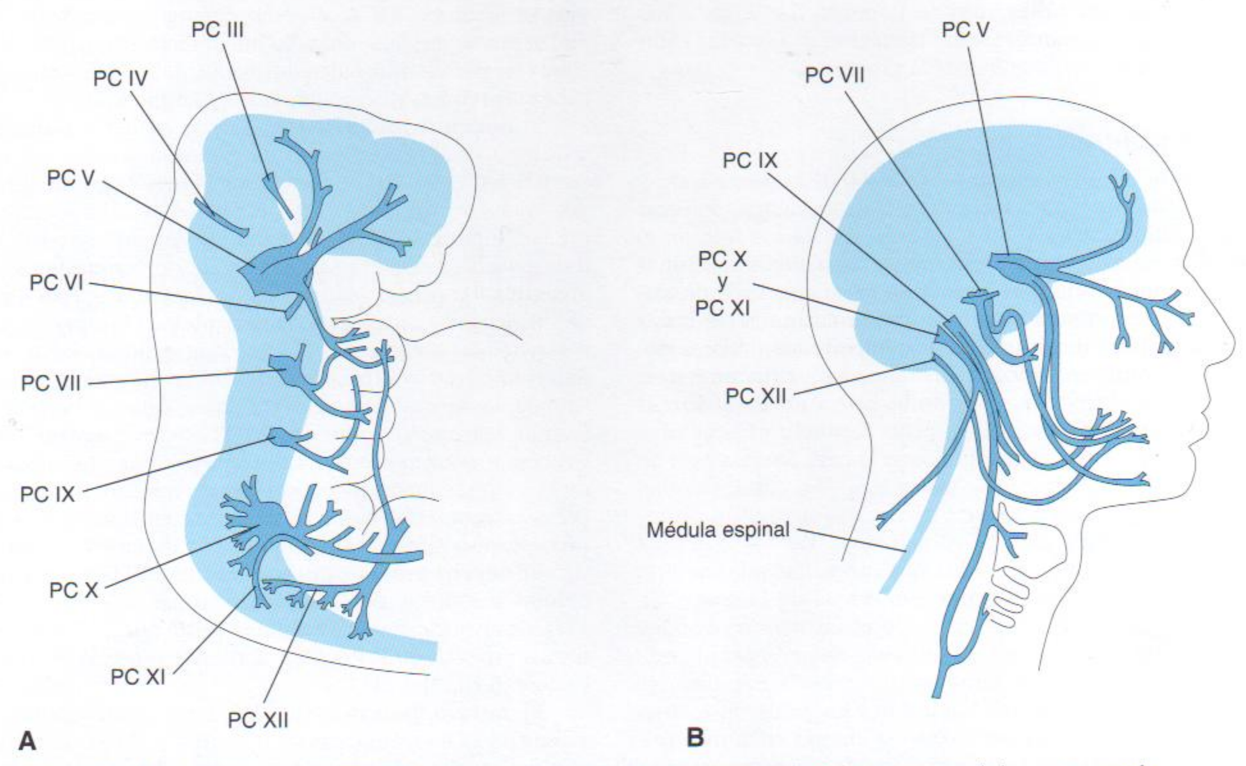


Figura 18 - 45. A, Esquema de un embrión de cinco semanas que muestra la distribución de la mayor parte de los pares craneales, especialmente los que inervan los arcos faríngeos. *B,* Esquema de la cabeza y el cuello de un adulto que ilustra la distribución general de la mayor parte de los pares craneales.

rales especiales y sensitivas (fibras gustativas) en la parte posterior de la lengua.

El **nervio vago** (PC X) está formado por la fusión de los nervios del cuarto y sexto arcos faríngeos (véase Tabla 10-1). Posee grandes componentes eferente visceral y aferente visceral que se distribuyen al corazón, intestino anterior y sus derivados, así como a una extensa porción del intestino medio. El nervio del cuarto arco faríngeo se convierte en el **nervio laríngeo superior**, que inerva el músculo cricotiroideo y los músculos constrictores de la faringe. El nervio correspondiente al sexto arco faríngeo se transforma en el **nervio laríngeo recurrente,** que inerva diversos músculos laríngeos.

El **nervio accesorio** (PC XI) tiene dos orígenes distintos (véase Figura 18-45). La raíz craneal es una extensión posterior del PC X, y la raíz raquídea sale de los cinco o seis segmentos cervicales craneales de la médula espinal. Las fibras de la raíz craneal emergen de la superficie lateral del bulbo, donde se unen al nervio vago e inervan los músculos del paladar blando y músculos intrínsecos de la laringe. Las fibras de la raíz raquídea inervan los músculos esternocleidomastoideo y trapecio.

Nervios sensoriales especiales

El **nervio olfatorio** (PC I) surge del bulbo olfatorio. Las células olfatorias son neuronas bipolares que se diferencian a partir de las células del revestimiento epitelial del saco nasal primitivo. Los axones de las células olfatorias se agrupan en 18 a 20 haces alrededor de los cuales se desarrolla la *placa cribiforme* del hueso etmoides. Estas fibras sin mielinizar terminan en el bulbo olfatorio.

El **nervio óptico** (PC II) está formado por más de un millón de fibras nerviosas que crecen hacia el encéfalo a partir de neuroblastos de la retina primitiva. Dado que este nervio se desarrolla a partir de la pared evaginada del prosencéfalo, en realidad representa un trayecto de fibras del encéfalo. El desarrollo del nervio óptico se describe en el Capítulo 19.

El **nervio vestibulococlear** o **auditivo** (PC VIII) consta de dos tipos de fibras sensitivas en dos haces; estas fibras se conocen como los nervios vestibular y coclear. El **nervio vestibular** se origina en los canales semicirculares y el **nervio coclear** lo hace en el conducto coclear, en el cual se forma el **órgano espiral** (de Corti). Las neuronas bipolares del nervio vestibular tienen sus cuerpos celulares en el ganglio vestibular. Las prolongaciones centrales de esas células terminan en los *núcleos vestibulares* del suelo del cuarto ventrículo. Los cuerpos celulares de las neuronas bipolares del *nervio coclear* se encuentran en el ganglio espiral y sus prolongaciones centrales terminan en los *núcleos cocleares* ventral y dorsal del bulbo.

Desarrollo del sistema nervioso autónomo

A nivel funcional, el sistema autónomo se puede dividir en una porción simpática (toracolumbar) y otra parasimpática (craneosacra).

Sistema nervioso simpático

Durante la quinta semana, las *células de la cresta neural* de la región torácica migran a lo largo de cada lado de la médula espinal, en la que forman pares de masas celulares (ganglios) dorsolaterales a la aorta (véase Figura 18-8). Todos estos **ganglios simpáticos** organizados en segmentos están conectados en forma de cadena bilateral por fibras nerviosas longitudinales. Estos cordones ganglionares, los **troncos simpáticos,** se localizan a cada lado de los cuerpos vertebrales. Algunas células de la cresta neural migran en sentido ventral hacia la aorta y forman neuronas en los **ganglios preaórticos,** como los ganglios celíacos y mesentéricos (véase Figura 18-8). Otras células de esta cresta migran hacia el área del corazón, pulmones y tubo digestivo, donde forman ganglios terminales en plexos simpáticos situados cerca o en el interior de estos órganos.

Cuando se han formado los troncos simpáticos, los axones de las neuronas simpáticas, localizadas en la **columna celular intermediolateral** (asta lateral) de los segmentos lumbares de la médula espinal, pasan a través de la raíz ventral de un nervio raquídeo y una **rama blanca comunicante** (rama de conexión) hasta un ganglio paravertebral (véase Figura 18-8). En este lugar pueden establecer una sinapsis con neuronas o bien ascender o descender en el tronco simpático para hacerlo a otros niveles. Otras fibras presinápticas pasan a través de los ganglios paravertebrales sin hacer sinapsis y forman nervios esplácnicos para las vísceras. El trayecto de las fibras postsinápticas se realiza a través de una **rama gris comunicante** por medio de un ganglio simpático hacia un nervio raquídeo; por consiguiente, los troncos simpáticos están compuestos por fibras ascendentes y descendentes.

Sistema nervioso parasimpático

Las fibras parasimpáticas presinápticas emergen de neuronas de los núcleos del tronco encefálico y de la región sacra de la médula espinal. Las fibras procedentes del tronco encefálico salen a través de los nervios motor ocular común (PC III), facial (PC VII), glosofaríngeo (PC IX) y vago (PC X). Las neuronas postsinápticas se localizan en los ganglios periféricos o en plexos cercanos o dentro de la estructura inervada (como la pupila del ojo y las glándulas salivales).

Megacolon aganglionar congénito

El megacolon aganglionar congénito o **enfermedad de Hirschsprung** se debe a la ausencia de células ganglionares en la pared del intestino grueso que se extiende proximalmente y de forma continua desde el ano durante un tramo variable. La enfermedad de Hirschsprung constituye la causa más frecuente de obstrucción del intestino posterior en el recién nacido, con una incidencia global de 1:5.000 nacimientos (véase Figura 12-27). La carencia de inervación del colon es consecuencia de la falta de migración de los precursores neuronales entéricos hacia la pared del intestino posterior. El segmento de colon afectado se paraliza en un estado de constricción, produciendo distensión del intestino proximal con inervación normal. El segmento aganglionar está limitado al colon rectosigmoide en el 75% de los casos. La sintomatología clínica de esta patología suele comenzar en las 48 horas siguientes al nacimiento con retraso de la eliminación del meconio (heces fetales). Los varones se afectan con mayor frecuencia que las mujeres (4:1).

Resumen del sistema nervioso

El sistema nervioso central (SNC) se desarrolla a partir de un engrosamiento dorsal del ectodermo, la **placa neural,**

que aparece hacia la mitad de la tercera semana. La **notocorda** subyacente y el mesodermo paraxial inducen la placa neural. Esta placa se invagina para formar un **surco neural** que cuenta con **pliegues neurales** en cada lado. Cuando los pliegues neurales comienzan a fusionarse para formar el **tubo neural** en la cuarta semana, algunas células neuroectodérmicas no quedan incluidas en él, sino que permanecen entre el tubo y el ectodermo de superficie como la **cresta neural.**

El extremo craneal del tubo neural origina el encéfalo, cuyos primordios son el prosencéfalo, el mesencéfalo y el rombencéfalo. El **prosencéfalo** da lugar a los hemisferios cerebrales y al diencéfalo. El **mesencéfalo** embrionario se convierte en el mesencéfalo del adulto, mientras que el **rombencéfalo** forma la protuberancia, el cerebelo y el bulbo raquídeo. El resto del tubo neural se convierte en la médula espinal. El **canal neural,** la luz de este tubo, constituye los ventrículos del encéfalo y el **canal central** de la médula espinal. Las paredes del tubo neural sufren un engrosamiento por proliferación de sus células neuroepiteliales, que dan lugar a todas las células nerviosas y macrogiales del sistema nervioso central. La microglía se diferencia a partir de células mesenquimales que penetran en el sistema nervioso central con los vasos sanguíneos. La **glándula hipófisis** se desarrolla a partir de dos porciones completamente distintas:

- Un crecimiento ectodérmico hacia arriba procedente del estomodeo, el *divertículo hipofisario,* que forma la *adenohipófisis.*
- Un crecimiento neuroectodérmico hacia abajo desde el diencéfalo, la *yema neurohipofisaria,* que forma la *neurohipófisis* (véase Tabla 18-1).

Las células de los ganglios craneales, raquídeos y autónomos derivan de las **células de la cresta neural**, las cuales proceden de la cresta neural. Las células de Schwann, que mielinizan los axones externos a la médula espinal, también surgen de las células de la cresta neural. De modo semejante, casi todo el sistema nervioso autónomo y el tejido cromafín, incluyendo la médula suprarrenal, se desarrollan a partir de dicha población celular.

Se distinguen tres tipos de anomalías congénitas del sistema nervioso:

- anomalías estructurales causadas por la organogenia anómala, como anomalías del tubo neural (ATN) como consecuencia del cierre defectuoso de dicho tubo
- alteraciones de la organización de las células del sistema nervioso (p. ej., los efectos de dosis elevadas de radiación y desnutrición grave) que comportan retraso mental
- trastornos metabólicos, que suelen ser hereditarios y producen retraso mental debido a la acumulación de sustancias tóxicas (p. ej., fenilcetonuria) o una deficiencia de sustancias esenciales (como el hipotiroidismo congénito)

Las anomalías congénitas del sistema nervioso central son comunes (alrededor de tres por cada 1.000 nacimientos). Las anomalías del cierre del tubo neural (ATN) representan las anomalías de mayor gravedad (p. ej., espina bífida quística). Las anomalías afectan a los tejidos circundantes. Algunos defectos del SNC se deben a factores genéticos (p. ej., anomalías cromosómicas numéricas, como la trisomía del cromosoma 21); otras son consecuencia de factores ambientales, como agentes infecciosos, drogas y metabolopatías. *Casi todas las anomalías que afectan al SNC son causadas por una combinación de factores genéticos y ambientales.* Las anomalías congénitas importantes (como la meroanencefalia) son incompatibles con la existencia. Otras anomalías graves (p. ej., espina bífida con mielomeningocele) causan incapacidad funcional (como parálisis muscular de las extremidades inferiores). Las anomalías graves del SNC son también consecuencia de anomalías congénitas del sistema ventricular encefálico. **Hay dos tipos principales de hidrocefalia:**

- *Hidrocefalia obstructiva o no comunicante* (obstrucción del flujo del LCR en el sistema ventricular).
- *Hidrocefalia no obstructiva o comunicante* (bloqueo del flujo del LCR en el espacio subaracnoideo).

En la mayoría de los casos, la hidrocefalia congénita se acompaña de espina bífida con mielomeningocele.

El **retraso mental** se puede deber a anomalías cromosómicas ocurridas durante la gametogenia, metabolopatías, alcoholismo materno o infecciones durante la vida prenatal. Varios trastornos posnatales (como infección o traumatismo encefálico) también pueden originar un desarrollo encefálico anómalo.

Problemas con orientación clínica



Caso 18-1

Una mujer embarazada desarrolló polihidramnios en pocos días (polihidramnios agudo). Tras un estudio ecográfico, el radiólogo le informó de que el feto presentaba acrania y meroanencefalia.

- ¿Con cuánta anticipación es posible detectar la meroanencefalia (anencefalia) mediante ecografía?
- ¿Por qué se asocia la meroanencefalia a polihidramnios?
- ¿Qué otras técnicas se podrían emplear para confirmar el diagnóstico de meroanencefalia?

Caso 18-2

Un niño nació con un mielomeningocele lumbar grande recubierto por una delgada membrana. Después de unos días, el saco se ulceró y comenzó a supurar. Se detectó un déficit neurológico notable por debajo del nivel del saco.

- ¿Cuál es el origen embriológico de esta anomalía?
- ¿Cuál es el fundamento de la deficiencia neurológica?
- ¿Qué estructuras estarán probablemente afectadas?

Caso 18-3

Una TC de un lactante con un aumento de tamaño de la cabeza mostró dilatación de los ventrículos lateral y tercero.

- ¿Cómo se denomina este trastorno?
- ¿Dónde sería más probable que la obstrucción produjese esta dilatación anómala de los ventrículos?
- ¿Se suele reconocer este trastorno antes del nacimiento?
- ¿Cómo cree usted que se podría tratar esta patología mediante intervención quirúrgica?

Caso 18-4

Un niño nació con la cabeza anormalmente grande.

- ¿La cabeza grande de un niño es equivalente a hidrocefalia?
- ¿Qué trastorno se suele relacionar con una cabeza de tamaño pequeño anómalo?
- ¿Depende el desarrollo del cráneo del crecimiento del encéfalo?
- ¿Qué factores ambientales representan causas conocidas de microcefalia?

Caso 18-5

Un radiólogo refirió que los ventrículos cerebrales de un niño estaban dilatados en la parte posterior y que los laterales se hallaban muy separados por un tercer ventrículo dilatado. Se diagnosticó agenesia del cuerpo calloso.

- ¿Qué síntoma común se asocia a la agenesia del cuerpo calloso?
- ¿Son asintomáticos algunos pacientes?
- ¿Cuál es el fundamento de la dilatación del tercer ventrículo?

El análisis de estos problemas aparece al final del libro.

Bibliografía y lecturas recomendadas

Bell JE: The pathology of central nervous system defects in human fetuses of different gestational ages. *In* Persaud TVN (ed): *Advances in the Study of Birth Defects, Vol 7. Central Nervous System and Craniofacial Malformations*. New York, Alan R Liss, 1982.

Evans OB, Hutchins JB: Development of the nervous system. *In* Haines DE (ed): *Fundamental Neuroscience*, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 2002.

Gartner LP, Hiatt JL: *Color Textbook of Histology*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001.

Harland R: Neural induction. *Curr Opin Genet Develop 10*:357, 2000.

Hutchins JB, Naftel JP, Ard MD: The cell biology of neurons and glia. *In* Haines DE (ed): *Fundamental Neuroscience*, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 2002.

Kollias SS, Ball WS, Prenger EC: Review of the embryologic development of the pituitary gland and report of a case of hypophyseal duplication detected by MRI. *Neuroradiology 37*:3, 1995.

Koren G: Folic acid and neural tube defects. *Can Fam Phys 45*:2605, 1999.

LeDouarin N, Kalcheim C: *The Neural Crest*, 2nd ed. Cambridge University Press, 1999.

Moore KL, Dalley AF: *Clinically Oriented Anatomy*, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999.

Müller F, O'Rahilly R: The development of the human brain from a closed neural tube at stage 13. *Anat Embryol (Berl) 177*:203 – 224, 1988.

Naftel JP, Hardy SGP: Visceral motor pathways. *In* Haines DE (ed): *Fundamental Neuroscience*, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 2002.

Nakatsu T, Uwabe C, Shiota K: Neural tube closure in humans initiates at multiple sites: evidence from human embryos and implications for the pathogenesis of neural tube defects. *Anat Embryol 201*:455, 2000.

Noden DM: Spatial integration among cells forming the cranial peripheral neurons. *J Neurobiol 24*:248, 1993.

O'Rahilly R, Müller F: *Embryonic Human Brain. An Atlas of Developmental Stages*, 2nd ed. New York, Wiley-Liss, 1999a.

O'Rahilly R, Müller F: Minireview: summary of the initial development of the human nervous system. *Teratology 60*:39, 1999b.

O'Rahilly R, Müller F: The two sites of fusion of the neural folds and the two neuropores in the human embryo. *Teratology 65*:162, 2002.

Otake M, Schull WJ: *In utero* exposure to A-bomb radiation and mental retardation: a reassessment. *Br J Radiol 52*:409, 1984.

Parkinson D, Del Bigio MR: Posterior "septum" of human spinal cord: normal developmental variations, composition, and terminology. *Anat Rec 244*:572, 1996.

Persaud TVN: *Environmental Causes of Human Birth Defects*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1990.

Pilu G, Falco P, Perolo A, et al: Ultrasound evaluation of the fetal neural axis. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Pooh RK, Pooh KH: Transvaginal 3D and Doppler ultrasonography of the fetal brain. *Sem Perinatology 25*:38, 2001.

Sarwark JL: Spina bifida. *Pediatr Clin North Am 43*:1151, 1996.

Slack J: *Essential Developmental Biology*. Oxford, Blackwell Science, 2001.

Sanes DH, Reh TA, Harris WA: *Development of the Nervous System*. New York, Academic Press, 2000.

Uher BF, Golden JA: Neuronal migration defects of the cerebral cortex: a destination debacle. *Clin Genet 58*:16, 2000.

Van Dyke DC, Stumbo PJ, Berg MJ, Niebyl JR: Folic acid and prevention of birth defects. *Dev Med Child Neurol 44*:426, 2002.

19

El ojo y el oído

Desarrollo del ojo y las estructuras relacionadas

El desarrollo inicial del ojo es consecuencia de una serie de señales inductoras. Los ojos derivan de cuatro fuentes:

- neuroectodermo del prosencéfalo
- ectodermo de la superficie de la cabeza
- mesodermo situado entre ambas capas
- células de la cresta neural

El neuroectodermo del prosencéfalo se diferencia en la retina, las capas posteriores del iris y el nervio óptico. El ectodermo de la superficie de la cabeza forma el cristalino y el epitelio corneal. El mesodermo comprendido entre el neuroectodermo y el ectodermo de superficie da lugar a las capas fibrosa y vascular del ojo. Las células mesenquimales proceden del mesodermo, pero las células de la cresta neural migran hacia éste desde la cresta y se diferencian en la coroides, la esclerótica y el endotelio corneal. Los genes con homeocajas, como el regulador transcripcional Pax6, los FGF y otros factores de inducción, desempeñan un papel importante en el desarrollo del ojo de los vertebrados.

El desarrollo del ojo se observa por primera vez a principios de la cuarta semana. En los pliegues neurales del extremo craneal del embrión aparecen los **surcos ópticos** (Figura 19-1*A* y *B*). A medida que los pliegues neurales se unen para formar el **prosencéfalo,** los surcos ópticos se evaginan y dan lugar a unos divertículos huecos, las **vesículas ópticas,** que se proyectan desde la pared del prosencéfalo hacia el mesénquima adyacente (véase Figura 19-1*C*). Las cavidades de las vesículas ópticas son continuas con la cavidad del prosencéfalo. La formación de estas vesículas es inducida por el mesénquima adyacente al encéfalo en desarrollo, probablemente a través de un mediador químico. Conforme crecen las vesículas ópticas, sus extremos distales se expanden y sus conexiones con el prosencéfalo se contraen para formar los **tallos ópticos** huecos (véase Figura 19-1*D*). En poco tiempo, las vesículas ópticas toman contacto con el ectodermo de la superficie. Simultáneamente, el ectodermo de superficie adyacente a las vesículas sufre un engrosamiento y da lugar a las **placodas cristalinianas,** primordios de los cristalinos (véase Figura 19-1*C*). Las vesículas ópticas inducen la formación de estas placodas cuando el mesénquima subyacente ha condicionado el ectodermo de superficie. El mensaje inductor pasa desde las vesículas ópticas, estimulando la formación de los primordios del cristalino por parte de las células del ectodermo de superficie. Las placodas ópticas se invaginan a medida que se hunden en el ectodermo de superficie, formando la **fóvea del cristalino** (véanse Figuras 19-1*D* y 19-2). Los bordes de la fóvea se acercan entre sí y se fusionan para originar las **vesículas cristalinianas** esféricas (Figura 19-1*F* y *H*), que pronto pierden su conexión al ectodermo de superficie. El desarrollo de los cristalinos se describe después de la formación del globo ocular.

A medida que se desarrollan las vesículas del cristalino, las vesículas ópticas se invaginan y forman **copas ópticas** de pared doble (véanse Figuras 19-1*H* y 19-2). La apertura de cada copa es grande al principio, pero su borde se pliega hacia dentro alrededor del cristalino (Figura 19-3*A*). En esta fase, las vesículas cristalinianas han perdido su conexión con el ectodermo de superficie y han penetrado en las cavidades de las copas ópticas (Figura 19-4). A lo largo de la superficie ventral de las copas ópticas y de los tallos ópticos se desarrollan unos surcos lineales, las **cisuras retinianas** (véanse Figuras 19-1*E* a *H* y 19-3*A* a *D*). Las cisuras retinianas contienen mesénquima vascular a partir del cual se originan los vasos sanguíneos hialoideos. La **arteria hialoidea,** una rama de la *arteria oftálmica*, irriga la capa interna de la copa óptica, la vesícula cristaliniana y el mesénquima de la copa óptica (véanse Figuras 19-1*H* y 19-3). La **vena hialoidea** transporta sangre desde esas estructuras. A medida que se produce la fusión de los bordes de la cisura retiniana, los vasos hialoideos se engloban dentro del **nervio óptico primitivo** (véase Figura 19-3*C* a *F*). Finalmente, las porciones distales de los vasos hialoideos degeneran, pero sus partes proximales se mantienen como la **arteria y la vena centrales de la retina** (véase Figura 19-8*D*).

Desarrollo de la retina

La retina se desarrolla a partir de las paredes de la **copa óptica,** una evaginación del prosencéfalo (véanse Figuras 19-1 y 19-2). La capa externa más delgada de la copa óptica se convierte en el **epitelio pigmentario retiniano** (capa pigmentada de la parte óptica de la retina) y la capa interna de mayor grosor se transforma en la **retina neural** (capa neural de la parte óptica de la retina). Durante los períodos embrionarios y fetal inicial, las dos capas retinianas se encuentran separadas por un **espacio intrarretiniano** (véase Figura 19-4), la cavidad original de la copa óptica. Este espacio desaparece gradualmente a medida que se fusionan las dos capas de la retina (véase Figura 19-8*D*), pero esta fusión nunca es firme; por tanto, cuando se disecciona un globo ocular adulto, la retina neural con frecuencia está separada del epitelio pigmentario retiniano. Puesto que la copa óptica es una evaginación del prosencéfalo, las capas de la copa son continuas con la pared del encéfalo (véase Figura 19-1*H*).

Bajo la influencia del cristalino en desarrollo, la capa interna de la copa óptica prolifera para formar un **neuroepitelio** grueso (véase Figura 19-4). Posteriormente, las células de esta capa se diferencian en la **retina neural,** la región sensible a la luz de la porción óptica de la retina. Esta región contiene fotorreceptores *(bastones y conos)* y cuerpos celulares de las neuronas (p. ej., células bipolares y ganglionares). La retina neural se «invierte», dado que la vesícula cristaliniana se invagina a medida que forma la copa óptica; es decir, las partes sensibles a la luz de las células fotorreceptoras se sitúan junto al epitelio pigmentario retiniano. Como consecuencia de ello, la luz debe pasar a través de la mayor parte de la retina antes de alcanzar los receptores; sin embargo, como la retina es delgada y transparente, no constituye una barrera frente a la luz. Los axones de las células ganglionares de la capa superficial de la retina neural crecen proximalmente en la pared del tallo óptico hacia el encéfalo (véanse Figuras 19-3 y 19-4). Como resultado, la cavidad del tallo óptico se obstruye de modo gradual conforme los axones de numerosas células ganglionares forman el **nervio óptico** (véase Figura 19-3*F*).

La mielinización de las fibras ópticas no es completa al nacer. Después de la exposición de los ojos a la luz durante unas 10 semanas, la mielinización se completa, pero el proceso finaliza normalmente cerca de la papila óptica, lugar en el que los nervios ópticos entran en el globo ocular. Los recién nacidos normales pueden ver, aunque no demasiado

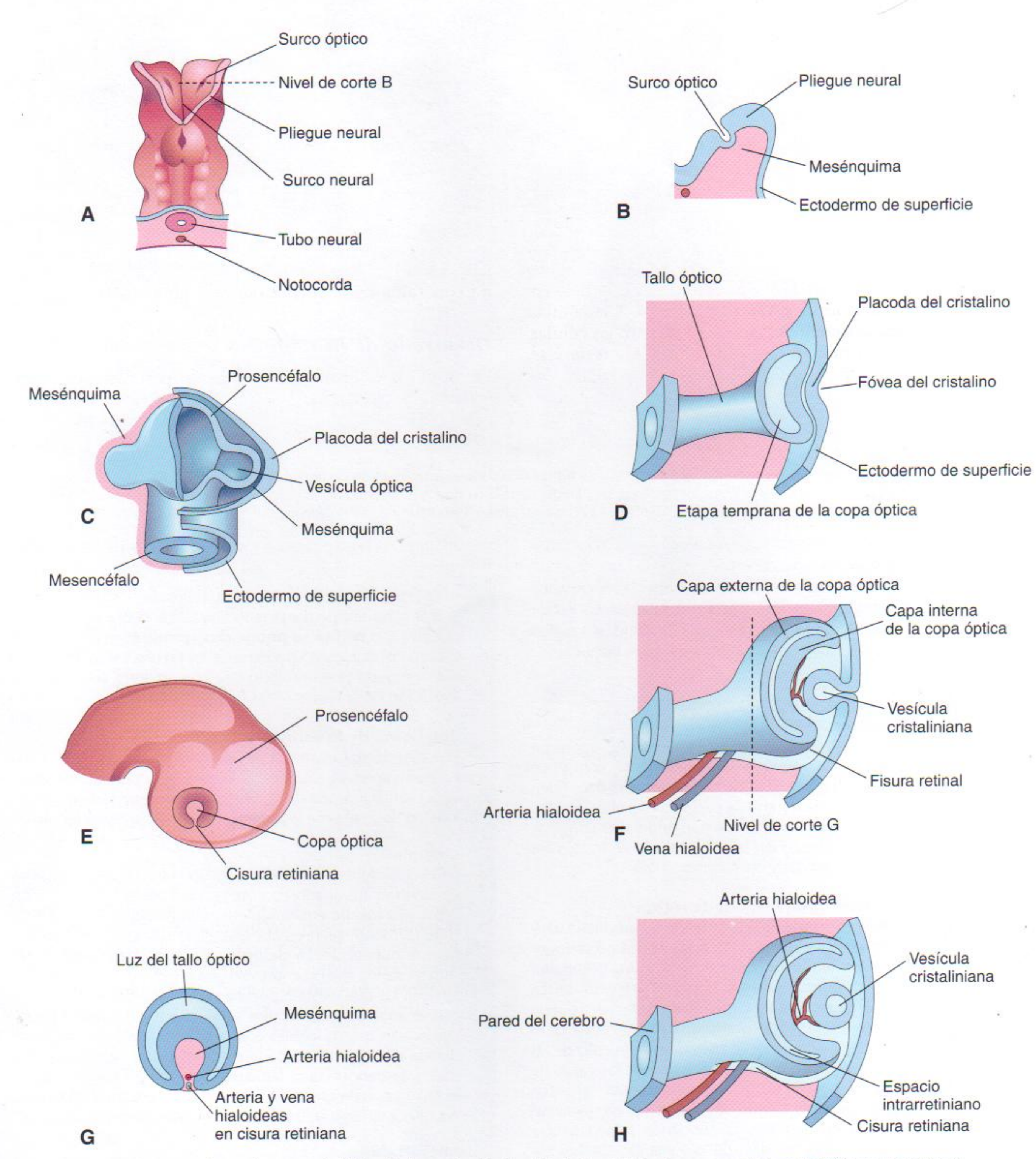


Figura 19 - 1. Dibujos que ilustran las etapas iniciales del desarrollo del ojo. *A,* Vista dorsal del extremo craneal de un embrión de alrededor de 22 semanas que muestra los surcos ópticos, la primera indicación del desarrollo del ojo. *B,* Corte transversal de un pliegue neural, que ilustra el surco óptico. *C,* Esquema del prosencéfalo de un embrión de unos 28 días, que muestra sus capas de recubrimiento de mesénquima y ectodermo de superficie. *D, F* y *H,* Diagramas de cortes del ojo en desarrollo que ilustran las etapas sucesivas de la formación de la copa óptica y vesícula cristaliniana. *E,* Vista lateral del encéfalo de un embrión de aproximadamente 32 días que muestra el aspecto externo de la copa óptica. *G,* Corte transversal del tallo óptico que indica la cisura retiniana y su contenido. Obsérvese que los bordes de la cisura retiniana se unen y se fusionan, completando así la copa óptica y encerrando la artería y las venas centrales de la retina en el tallo y la copa ópticos.



Figura 19 - 2. Microfotografía de un corte sagital del ojo de un embrión (×200) en el estadio 14 de Carnegie, alrededor de 32 días. Obsérvense el primordio del cristalino (placoda cristaliniana invaginada), las paredes de la copa óptica (primordio de la retina) y el tallo óptico, el primordio del nervio óptico. (Tomado de Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embryology,* 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2000.)

bien; responden a cambios en la iluminación y son capaces de fijar puntos de contraste. Se estima que la agudeza visual se sitúa en un 20/400. A las dos semanas de edad, los niños muestran un interés mayor por objetos de gran tamaño.

Anomalías congénitas del ojo

Debido a la complejidad del desarrollo del ojo, aparecen numerosas anomalías, aunque la mayor parte son poco comunes. El tipo y la gravedad de cada anomalía dependen de la etapa embrionaria durante la cual se altere el desarrollo. Varios teratógenos ambientales originan anomalías congénitas del ojo (véase Capítulo 8). Las anomalías más frecuentes se deben a *defectos del cierre de la cisura retiniana.*

Desprendimiento congénito de la retina

El desprendimiento congénito de la retina se produce cuando las capas interna y externa de la copa óptica no se fusionan durante el período fetal para formar la retina y obliterar el espacio intrarretiniano (véanse Figuras 19-3 y 19-8). La separación de las capas neural y pigmentada de la retina puede ser parcial o completa. El desprendimiento de retina puede ser debido a velocidades desiguales de crecimiento de las dos capas retinianas, por lo que la aposición de las capas de la copa óptica no es perfecta. En algunas ocasiones, las capas de la copa parecen haber sufrido una fusión y posterior separación; estos desprendimientos secundarios suelen ocurrir acompañando a otras anomalías del ojo y la cabeza. Los conocimientos sobre el desarrollo del ojo permiten saber que el desprendimiento de retina no la afecta a toda ella, ya que el epitelio pigmentario retiniano se mantiene unido firmemente a la coroides. El desprendimiento se localiza en la zona de adhesión de las capas externa e interna de la copa óptica. Aunque se encuentra separada de dicho epitelio, la retina neural mantiene su irrigación sanguínea (arteria central de la retina) derivada de la arteria hialoidea embrionaria. Normalmente, el epitelio pigmentario retiniano se fija fuertemente a la coroides, pero su unión a la retina neural no es firme; por tanto, la **retina se puede desprender** tras un golpe en el globo ocular, como podría suceder en una pelea de boxeo. Ello comporta la acumulación de líquido entre las capas y la alteración de la visión.

Coloboma de la retina

Este defecto se caracteriza por la existencia de un hueco localizado en la retina, situado por lo general por debajo del disco óptico. En la mayoría de los casos, el defecto es bilateral. *Un coloboma típico se debe al cierre defectuoso de la cisura retiniana.*

Ciclopía

En el caso de esta anomalía muy poco frecuente, los ojos se encuentran fusionados parcial o totalmente, formando un único **ojo medio** encerrado en una sola órbita (Figura 19-5). Habitualmente se presenta una nariz tubular (probóscides) por encima del ojo. La **ciclopía** (ojo único) y la **sinoftalmía** (fusión de los ojos) constituyen una gama de anomalías oculares en las que existe fusión parcial o total de los ojos. Estas graves anomalías de los ojos se asocian a otros defectos craneofaciales incompatibles con la vida. La ciclopía parece ser debida a la supresión importante de estructuras encefálicas mediales, la denominada **holoprosencefalia** (véase Capítulo 18), que se desarrollan a partir de la parte craneal de la placa neural. La ciclopía se transmite como un carácter recesivo.

Microftalmía

El ojo puede ser muy pequeño y estar relacionado con otras anomalías oculares o bien se puede tratar de un ojo diminuto de aspecto normal. El lado afectado de la cara está infradesarrollado y la órbita es pequeña. La microftalmía se puede asociar a otras anomalías congénitas (como hendidura facial; véase Capítulo 10) o formar parte de un síndrome (p. ej., trisomía del cromosoma 13; véase Capítulo 8). La microftalmía grave se debe a la interrupción del desarrollo del ojo antes o

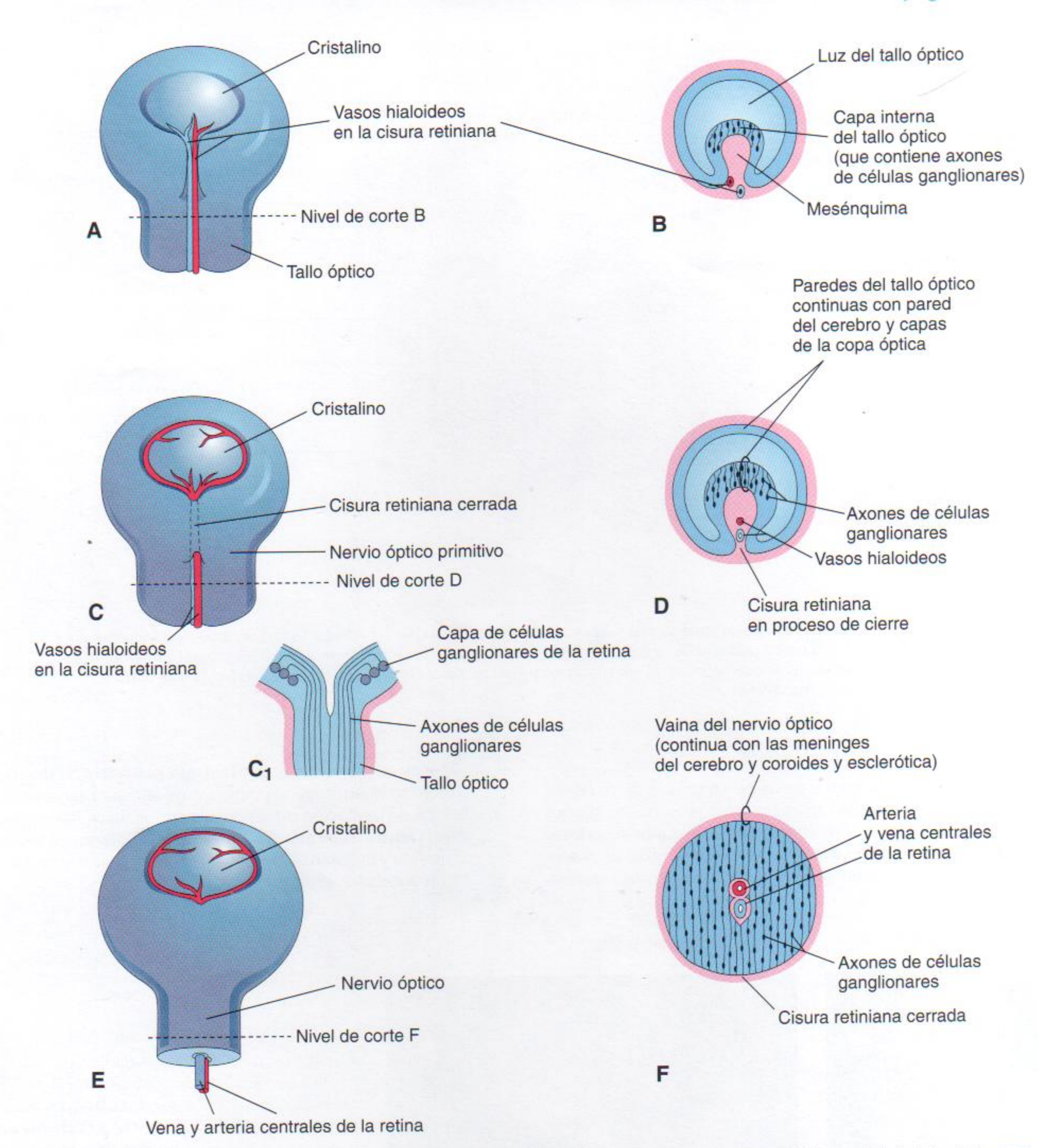


Figura 19 - 3. Diagramas del cierre de la cisura retiniana y formación del nervio óptico. *A, C* y *E,* Vistas de la superficie inferior de la copa óptica y del tallo, que muestran las etapas progresivas del cierre de la cisura retiniana. C_1, Esquema de un corte longitudinal de la parte de la copa y tallo ópticos que señala los axones de las células ganglionares de la retina que crecen a través del tallo óptico hacia el cerebro. *B, D* y *F,* Cortes transversales del tallo óptico que muestran etapas sucesivas del cierre de la cisura retiniana y la formación del nervio óptico. Normalmente la cisura retiniana se cierra durante la sexta semana. Los defectos de su cierre causan coloboma del iris o de la retina. Obsérvese que la luz del tallo óptico se oblitera gradualmente a medida que se acumulan axones de las células ganglionares en la capa interna del tallo óptico al formarse el nervio óptico.

poco después de la formación de la vesícula cristaliniana durante la cuarta semana. Básicamente, el ojo presenta infradesarrollo y el cristalino no se forma. Si la interferencia en el desarrollo se produce antes del cierre de la cisura retiniana a lo largo de la sexta semana, el ojo presenta un tamaño mayor, pero la microftalmía se asocia a anomalías oculares macroscópicas. En el caso de que el desarrollo ocular se detenga durante la octava semana o en el período fetal inicial, aparece una microfatalmía simple (ojo pequeño con anomalías oculares menores). Algunos casos de microftalmía son hereditarios. El patrón hereditario puede ser recesivo o ligado al sexo con una baja penetrancia. Casi todos los casos de microftalmía se deben a agentes infecciosos (como el virus de la rubéola, *Toxoplasma gondii,* y virus herpes simple) que atraviesan la membrana placentaria durante los períodos embrionario tardío y fetal inicial.

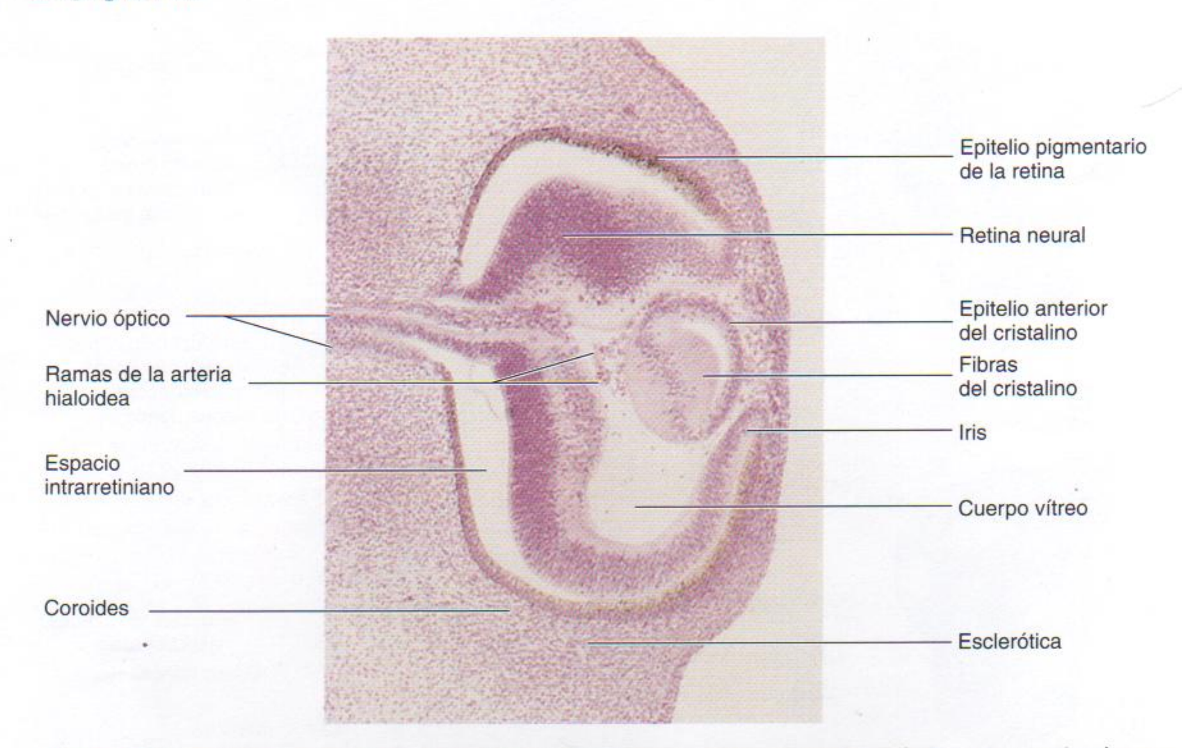


Figura 19 - 4. Microfotografía de un corte sagital del ojo de un embrión (×100) en el estadio 18 de Carnegie, aproximadamente 44 días. Obsérvese que la pared posterior de la vesícula cristaliniana forma las fibras del mismo. La pared anterior no cambia de manera notable a medida que se convierte en el epitelio anterior del cristalino. (Tomada de Nishimura H [ed.]: *Atlas of Human Prenatal Histology,* Tokio, Igaku-Shoin, 1983.)

Anoftalmía

El término anoftalmía indica ausencia congénita de todos los tejidos del ojo. Se forman los párpados, pero no los globos oculares (Figura 19-6). En algunos casos se puede reconocer el tejido ocular desde el punto de vista histológico. La ausencia del ojo suele ir acompañada de otras anomalías craneoencefálicas graves. En la **anoftalmía primaria,** el desarrollo del ojo se interrumpe al comienzo de la cuarta semana y por la falta de formación de la vesícula cristaliniana. Respecto a la **anoftalmía secundaria,** se suprime el desarrollo del prosencéfalo y la ausencia de uno o ambos ojos es una de las distintas anomalías asociadas.





Figura 19 - 5. Recién nacido varón con ciclopía (sinoftalmía) y onfalocele (herniación de los intestinos hacia la parte proximal del cordón umbilical). La ciclopía (fusión de los ojos) constituye una anomalía muy poco frecuente y grave de la cara y el ojo que se acompaña de un apéndice similar a una probóscide por encima del ojo. No existen varios huesos de la cara, como los nasales y el etmoides. (Cortesía de la Dra. Susan Phillips, Department of Pathology, Health Sciences Centre, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)



Figura 19 - 6. Cabeza de un niño con anoftalmía (ausencia congénita de todos los tejidos del ojo) y una única narina. Los párpados están formados, pero aparecen fusionados en su mayor parte.

Desarrollo del cuerpo ciliar

El cuerpo ciliar es una extensión cuneiforme de la coroides. Su superficie interna se proyecta hacia el cristalino, formando **prolongaciones ciliares** (Figura 19-8). La porción pigmentada del epitelio ciliar deriva de la capa externa de la copa óptica y es continua con el epitelio pigmentario retiniano (Figuras 19-7 y 19-8*D*). La porción carente de pigmentación del epitelio ciliar representa la prolongación anterior de la retina neural, en la cual no se diferencian elementos neurales. El **músculo ciliar** (el músculo liso del cuerpo ciliar que se ocupa de enfocar el cristalino y tejido conjuntivo del cuerpo ciliar) se desarrolla a partir del mesénquima situado en el borde de la copa óptica en la región situada entre la condensación escleral anterior y el epitelio pigmentario ciliar.

Desarrollo del iris

El iris se desarrolla a partir del borde de la copa óptica, que crece hacia dentro y recubre parcialmente el cristalino (véanse Figuras 19-7 y 19-8). En esta zona, las dos capas de la copa óptica se mantienen delgadas. El epitelio del iris representa ambas capas de la copa; es continuo con el epitelio en bicapa del cuerpo ciliar, así como con el epitelio pigmentario retiniano y la retina neural. El esqueleto de tejido conjuntivo (estroma) del iris deriva de las células de la cresta neural que migran hacia él. Los **músculos dilatador de la pupila** y **esfínter de la pupila** del iris *proceden del neuroectodermo* de la copa óptica. Ambos músculos parecen surgir de las células epiteliales anteriores del iris. Estos músculos lisos son consecuencia de la transformación de las células epiteliales en células musculares lisas.

Color del iris

En la mayoría de los recién nacidos, el color del iris suele ser azul claro o grisáceo. El iris adquiere su coloración definitiva a medida que se produce la pigmentación durante los primeros 6 a 10 meses. La concentración y distribución de células con pigmento **(cromatóforos)** en el tejido conjuntivo vascular laxo del iris determinan su color. Si el pigmento melanina se limita al epitelio pigmentario de la superficie posterior del iris, el ojo tiene un aspecto azulado. Si la melanina se distribuye también por todo el estroma del iris, el ojo es marrón.

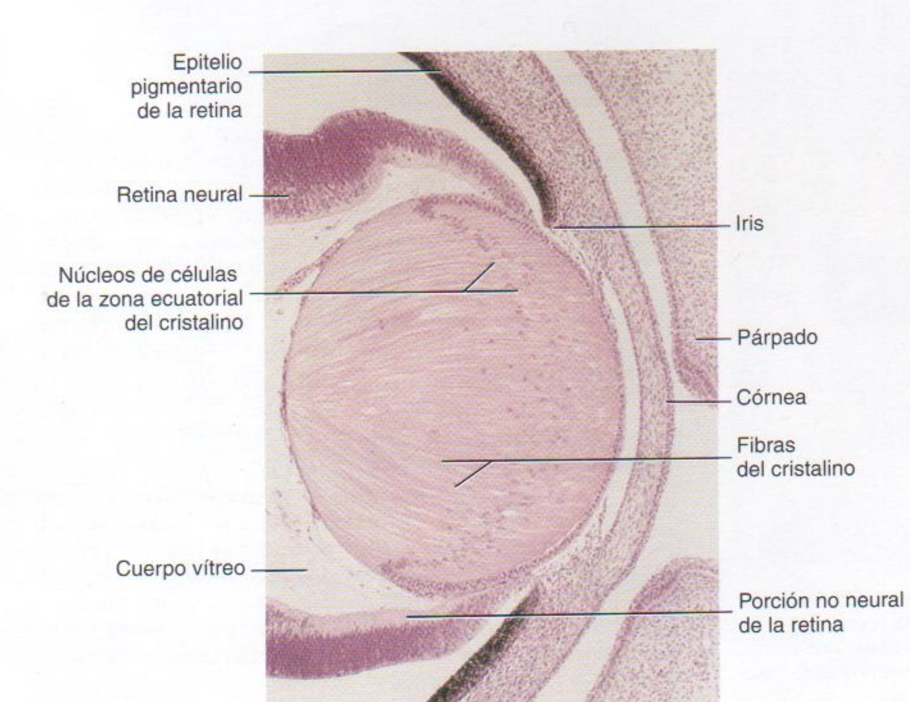
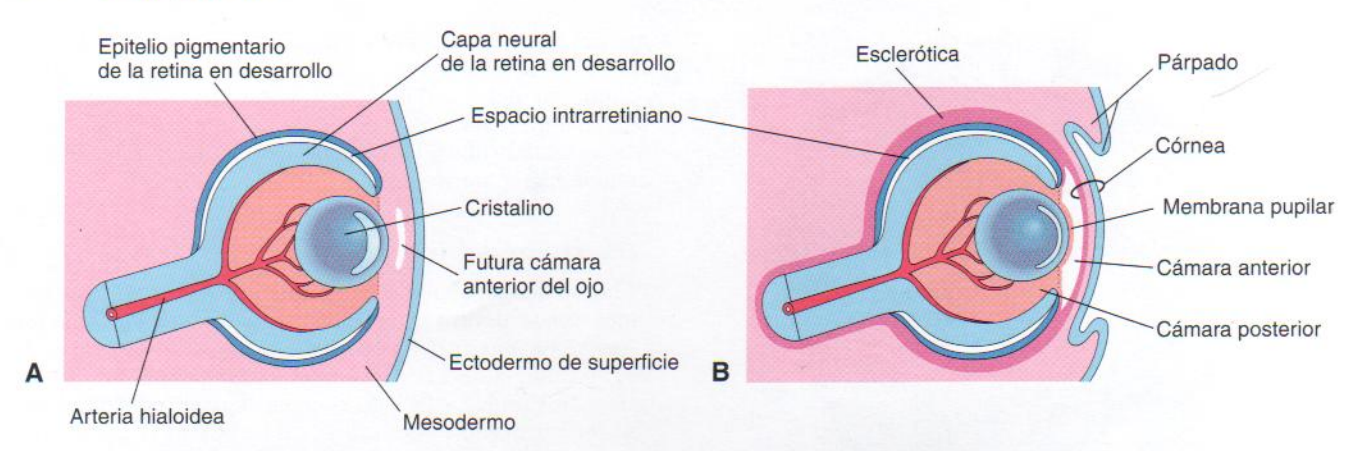


Figura 19 - 7. Corte sagital de una parte del ojo en desarrollo de un embrión (×280) en el estadio 23 de Carnegie, alrededor de 56 días. Las fibras del cristalino se han alargado y han obliterado la cavidad de la vesícula cristaliniana. Obsérvese que la capa interna de la copa óptica ha sufrido un engrosamiento para formar la retina neural primitiva y que la capa externa presenta una pigmentación intensa (epitelio pigmentario de la retina). (Tomado de Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embryology,* 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2000.)



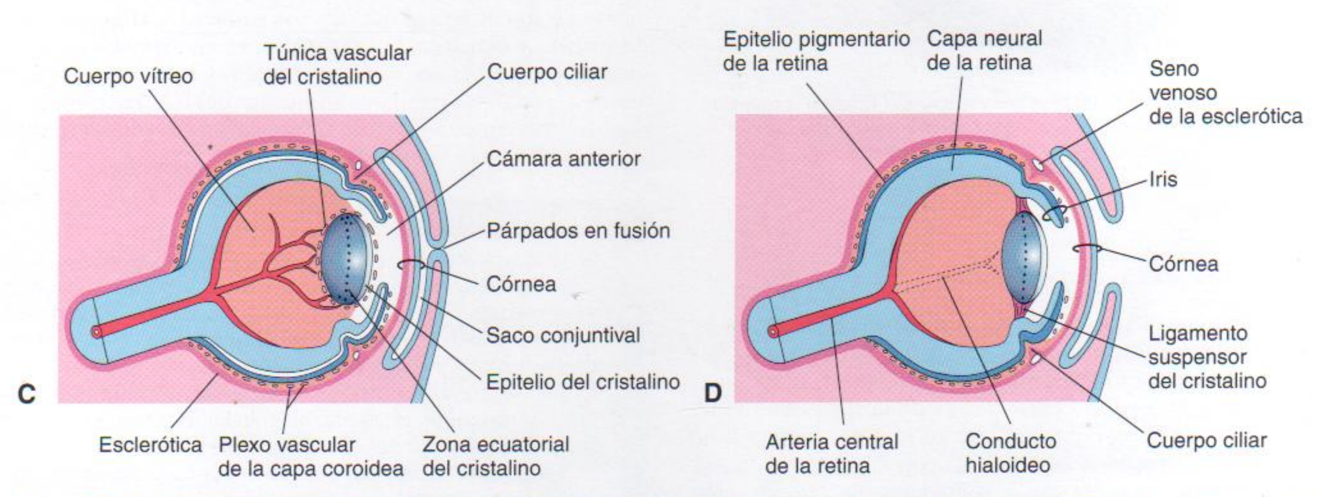


Figura 19 - 8. Diagramas de cortes sagitales del ojo que muestran las etapas sucesivas del desarrollo del cristalino, la retina, el iris y la córnea. *A,* Cinco semanas. *B,* Seis semanas. *C,* Veinte semanas. *D,* Recién nacido. Obsérvese que las capas de la copa óptica se fusionan y forman el epitelio pigmentario de la retina y la retina neural, y que se extienden hacia delante como el doble epitelio del cuerpo ciliar y el iris. La retina y el nervio óptico se forman a partir de la copa óptica y tallo óptico (evaginaciones del encéfalo). Al nacer, el tamaño del ojo es casi tres cuartas partes del adulto. La mayor parte de su crecimiento tiene lugar durante el primer año de edad. El crecimiento ocular es insignificante después de la pubertad.



Figura 19 - 9. Coloboma bilateral del iris. Obsérvese el defecto en la parte inferior del iris (en la posición de la seis del reloj). (Cortesía de A. E. Chudley, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

Coloboma del iris

El coloboma es una anomalía del sector inferior del iris o bien una escotadura en el margen pupilar que otorga a la pupila un aspecto de cerradura (Figura 19-9). El coloboma se puede limitar al iris o bien extenderse en profundidad y afectar al cuerpo ciliar y la retina. *Un coloboma típico se debe a la falta de cierre de la cisura retiniana a lo largo de la sexta semana.* El defecto puede tener una base genética o ser causado por factores ambientales. El coloboma simple del iris suele ser hereditario y se transmite como un rasgo autosómico dominante.

Aniridia congénita

Esta anomalía poco frecuente se observa en uno de cada 64.000 a 96.000 recién nacidos. Existe una **ausencia** casi total **del iris.** Este trastorno se debe a la interrupción del desarrollo en el borde de la copa óptica durante la octava semana. Se puede asociar a glaucoma y otros defectos oculares. La aniridia puede ser familiar, en cuyo caso la transmisión sería dominante o esporádica. En humanos, la mutación del gen Pax6 produce *aniridia.*

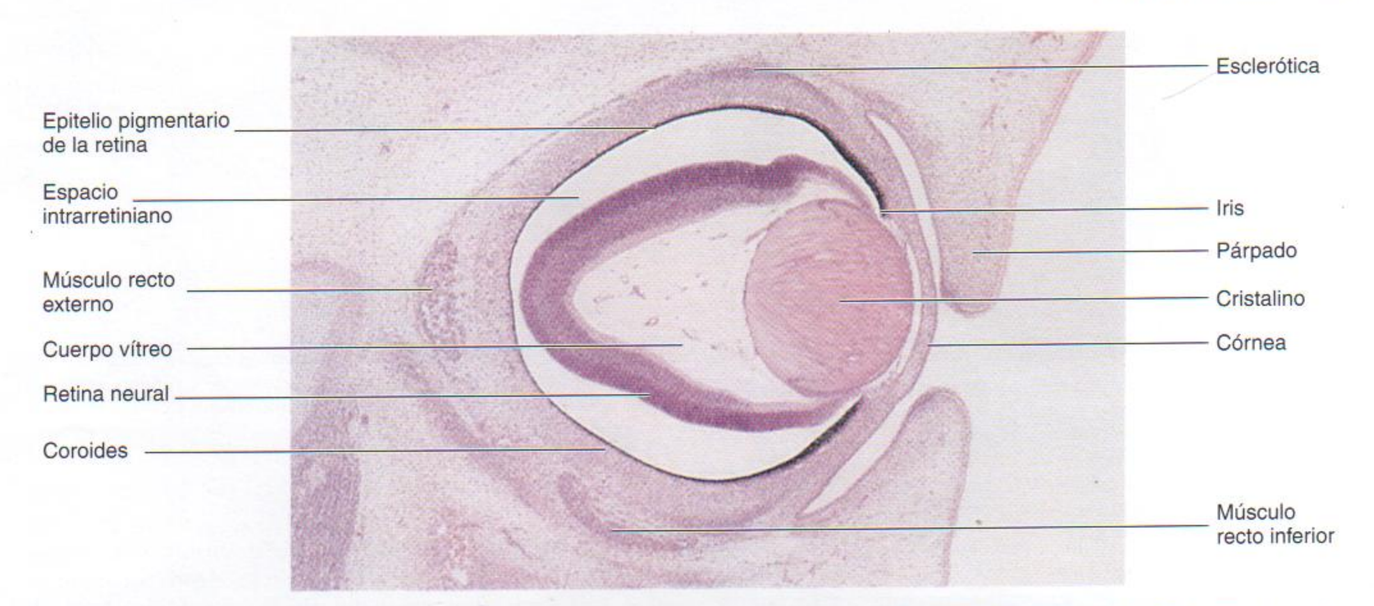


Figura 19 - 10. Microfotografía de un corte sagital del ojo de un embrión (×50) en el estadio 23 de Carnegie, de unos 56 días. Obsérvense la retina neural y el epitelio pigmentario de la retina en desarrollo. Normalmente el espacio intrarretiniano desaparece a medida que se fusionan estas dos capas de la retina. (Tomado de Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embryology,* 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2000.)

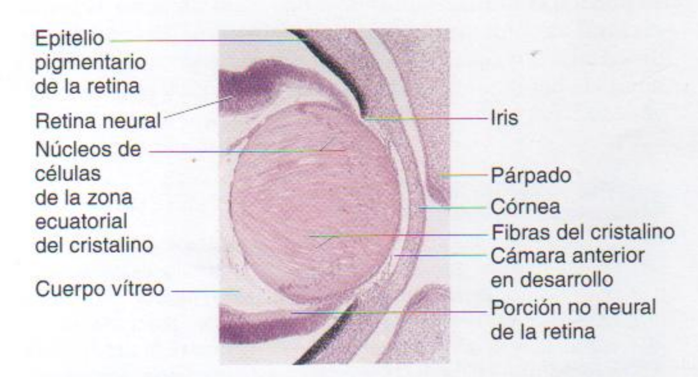


Figura 19 - 11. Microfotografía de una porción del ojo en desarrollo del embrión que aparece en la Figura 19-10. Obsérvese que las fibras del cristalino se han alargado y han obliterado la cavidad de la vesícula cristaliniana. Obsérvese que la capa interna de la copa óptica se ha engrosado de manera notable para originar la retina neural y que la capa externa está intensamente pigmentada (epitelio pigmentario de la retina). (Tomado de Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embryology,* 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2000.)

Desarrollo del cristalino

El cristalino se desarrolla a partir de la **vesícula cristaliniana,** un derivado del ectodermo de superficie (véase Figura 19-1). La pared anterior de ésta, formada por epitelio cúbico, se convierte en el **epitelio** subcapsular **del cristalino** (véase Figura 19-8*C*). Los núcleos de las células cilíndricas altas que componen la pared posterior de la vesícula cristaliniana se disuelven. Estas células se alargan considerablemente y originan células epiteliales transparentes, las **fibras primarias del cristalino.** Conforme crecen, estas fibras obliteran la cavidad de la vesícula cristaliniana (véanse Figuras 19-8*A* a *C* y 19-10). El borde del cristalino se conoce como **zona ecuatorial** debido a que se localiza en posición intermedia entre los polos anterior y posterior del mismo. Las células de dicha zona son cúbicas; a medida que se alargan, pierden sus núcleos y se convierten en las **fibras secundarias del cristalino** (Figura 19-11). Estas nuevas fibras del cristalino se incorporan a los lados externos de las fibras primarias. Aunque la formación de las fibras secundarias del cristalino continúa durante la vida adulta y el cristalino aumenta de diámetro, las fibras primarias han de durar toda la vida.

El cristalino en desarrollo es irrigado por la parte distal de la **arteria hialoidea** (véanse Figuras 19-4 y 19-8); no obstante, durante el período fetal pierde la vascularidad cuando se produce la degeneración de esta porción de la arteria. Después de este proceso, el cristalino depende de la difusión del humor acuoso de la cámara anterior del ojo, la cual baña su superficie anterior, y del humor vítreo en otras partes. El cristalino en desarrollo está revestido por una capa mesenquimatosa vascular, la **túnica vascular del cristalino.** La parte anterior de esta cápsula es la **membrana pupilar** (véase Figura 19-8*B*). La parte de la arteria hialoidea que irriga la túnica vascular del cristalino desaparece durante el período fetal tardío y, como consecuencia de ello, desaparecen tanto esta túnica como la membrana pupilar (Figura 19-8*C* y *D*); se mantiene, sin embargo, la **cápsula del cristalino** producida por el epitelio del cristalino anterior y sus fibras. Esta cápsula representa una membrana basal muy engrosada que posee una estructura laminar debido a su desarrollo. La localización previa de la arteria hialoidea está indicada por el **conducto hialoideo** del cuerpo vítreo (véase Figura 19-8*D*), que suele ser evidente en el ojo *in vivo*.

El **cuerpo vítreo** se forma dentro de la cavidad de la copa óptica (véase Figura 19-8*C*). Está formada por **humor vítreo,** una masa avascular de sustancia intercelular gelatinosa transparente. El **humor vítreo primario** deriva de células mesenquimales de la cresta neural. No aumenta, sino que es rodeado por un **humor vítreo secundario** gelatinoso de origen desconocido. No obstante, por lo general se cree que procede de la capa interna de la copa óptica. El humor vítreo secundario consta de hialocitos primitivos, material colágeno y trazas de ácido hialurónico.

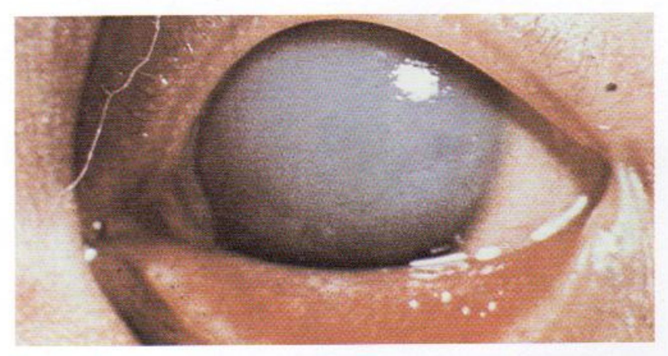


Figura 19 - 12. Glaucoma congénito grave consecuencia del virus de la rubéola. Obsérvese la sombra corneal densa, el mayor diámetro de la córnea y la cámara anterior profunda. (Cortesía del Dr. Daniel I. Weiss, Department of Ophthalmology, New York University College of Medicine, EE.UU. Tomado de Cooper LA y cols.: *Am J Dis Child* 110:416, 1965. Copyright 1965 American Medical Association.)



Figura 19 - 13. Cataratas congénitas bilaterales características consecuencia de los efectos teratógenos del virus de la rubéola. (Cortesía del Dr. Richard Bargy, Department of Ophthalmology, Cornell-New York Hospital, EE.UU.)

Membrana pupilar persistente

Pueden persistir restos de la membrana pupilar, que recubre la superficie anterior del cristalino durante el período fetal (véase Figura 19-8*B*) en forma de hebras de tejido conjuntivo o arcos vasculares sobre la pupila del recién nacido, especialmente en niños prematuros. Este tejido no suele interferir en la visión y tiende a atrofiarse. En ocasiones muy poco frecuentes persiste toda la membrana pupilar, lo que comporta *atresia congénita de la pupila;* en algunos casos, es precisa una intervención quirúrgica para proporcionar una pupila adecuada (abertura en el iris).

Persistencia de la arteria hialoidea

Normalmente, la porción distal de la arteria hialoidea degenera a medida que la proximal se convierte en la arteria central de la retina. Cuando una parte de la arteria se mantiene distalmente, puede aparecer como un vaso no funcional que se mueve libremente, o bien como una estructura vermiforme que se proyecta desde el disco óptico. A veces, el remanente de la arteria hialoidea puede aparecer como una fina hebra que atraviesa el cuerpo vítreo. En otros casos, el resto de la arteria puede formar un quiste. En ciertos casos poco habituales se mantiene la totalidad de la parte distal de la arteria, que se extiende desde el disco óptico a través del cuerpo vítreo hasta el cristalino. En casi todos estos lactantes, el ojo es microftálmico (de tamaño muy pequeño).

Afaquia congénita

La *ausencia del cristalino* es muy poco frecuente y se debe a la ausencia de formación de la placoda cristaliniana durante la cuarta semana. Este trastorno también podría ser consecuencia de la falta de inducción del cristalino por parte de la vesícula cristaliniana.

Desarrollo de las cámaras acuosas

La **cámara anterior del ojo** se desarrolla a partir de un espacio en hendidura que se forma en el mesénquima situado entre el cristalino en desarrollo y la córnea (véanse Figuras 19-4, 19-8 y 19-11). El mesénquima localizado por encima de este espacio origina la sustancia propia de la córnea y el mesotelio de la cámara anterior. Después de haberse establecido el cristalino, induce el desarrollo del ectodermo de superficie hacia el epitelio de la córnea y la conjuntiva. La **cámara posterior del ojo** se constituye a partir de un espacio formado en el mesénquima posterior al iris en desarrollo y anterior al cristalino en desarrollo. Cuando desaparece la membrana pupilar y se forma la pupila (véase Figura 19-8*C* y *D*), las cámaras anterior y posterior del ojo se pueden comunicar entre sí a través de un **seno venoso escleral** circunferencial (canal de Schlemm). Esta estructura vascular que rodea a la cámara anterior representa el lugar de salida del flujo de humor acuoso de ésta hacia el sistema venoso.

Glaucoma congénito

La elevación anómala de la presión intraocular en niños recién nacidos suele ser debida al desarrollo anómalo del mecanismo de drenaje del humor acuoso durante el período fetal (Figura 19-12). La *presión intraocular* aumenta como consecuencia del desequilibrio existente entre la producción y el flujo de salida del humor acuoso. Este desequilibrio puede deberse al desarrollo anómalo del *seno venoso escleral* (véase Figura 19-8*D*). El glaucoma congénito es heterogéneo desde el punto de vista genético, pero el trastorno podría asociarse con una infección por rubéola durante las etapas iniciales del embarazo (véase Capítulo 8).

Cataratas congénitas

En esta patología, el cristalino es opaco y con frecuencia tiene un aspecto blanco grisáceo. Produce ceguera. Numerosas opacidades del cristalino son hereditarias y la transmisión dominante es más común que la recesiva o la ligada al sexo. Algunas cataratas congénitas se deben a agentes teratógenos, especialmente el *virus de la rubéola* (Figura 19-13), el cual afecta al desarrollo inicial de los cristalinos. Estas estructuras son vulnerables frente al **virus de la rubéola** durante el período comprendido entre las semanas cuarta y séptima, fase en la cual se están formando las fibras primarias del cristalino. Las cataratas y otras anomalías oculares originadas por dicho virus se podrían evitar por completo si se vacunara frente a este patógeno a todas las mujeres en edad de procrear. Los agentes físicos, como la **radiación,** también pueden dañar el cristalino y originar cataratas. Otra causa de esta anomalía es una deficiencia enzimática, la **galactosemia congénita.** Este tipo de cataratas no está presente en el

momento del nacimiento, pero aparece incluso en la segunda semana de vida. Debido a la deficiencia enzimática, se acumulan cantidades grandes de galactosa de la leche en la sangre y tejidos del recién nacido, produciendo daños al cristalino y comportando la formación de cataratas.

Desarrollo de la córnea

La córnea se forma a partir de tres fuentes:

- El epitelio corneal externo deriva del **ectodermo de superficie.**
- El tejido conjuntivo embrionario o mesénquima procede del **mesodermo,** que es continuo con la esclerótica en desarrollo.
- Las **células de la cresta neural** migran desde el borde de la copa óptica a través del tejido conjuntivo embrionario y se diferencian en el endotelio corneal.

La vesícula cristaliniana induce la formación de la córnea. Esta influencia inductiva es consecuencia de la transformación del ectodermo de superficie en la córnea transparente avascular de capas múltiples, la parte de la túnica fibrosa del ojo que sobresale de la órbita.

Desarrollo de la coroides y la esclerótica

El mesénquima que rodea a la copa óptica (en su mayoría originado a partir de la cresta neural) reacciona frente a la influencia inductora del epitelio pigmentario retiniano y se diferencia en una capa vascular interna, la **coroides,** y otra fibrosa externa, la **esclerótica** (véase Figura 19-8*C*). Esta última se desarrolla a partir de una condensación de mesénquima externo a la coroides y es continua con el estroma de la córnea. Hacia el borde de la copa óptica, la coroides se modifica para formar los núcleos de los **procesos ciliares,** formados fundamentalmente por capilares apoyados por tejido conjuntivo delicado. Los primeros vasos sanguíneos de la coroides aparecen durante la semana 15; hacia la semana 22 se pueden distinguir con claridad arterias y venas.

Edema del disco óptico

El nervio óptico está rodeado por tres vainas que se evaginan con la vesícula y el tallo ópticos; por consiguiente, guardan continuidad con las meninges del cerebro.

- La vaina dural externa procedente de la duramadre es gruesa y fibrosa y se une a la esclerótica.
- La vaina intermedia de la aracnoides es delgada.
- La vaina interna de la piamadre es vascular y reviste estrechamente el nervio óptico y los vasos centrales de la retina hasta el disco óptico.
- El líquido cefalorraquídeo (LCR) está presente en el espacio subaracnoideo entre las vainas intermedia e interna del nervio óptico.

La relación entre las vainas del nervio óptico y las meninges del cerebro y el espacio subaracnoideo tiene importancia clínica. Un aumento de la presión del LCR (con frecuencia como consecuencia de la hipertensión intracraneal) ralentiza el retorno venoso de la retina, originando *papiledema* (acumulación de líquido) en el disco óptico. Esto se debe a que los vasos retinianos están cubiertos por piamadre y se hallan en la prolongación del espacio subaracnoideo que rodea al nervio óptico.

Desarrollo de los párpados

Los párpados se desarrollan a lo largo de la sexta semana a partir del mesénquima de la cresta neural y de dos pliegues de piel que crecen por encima de la córnea (véase Figura 19-8*B*). Los párpados se adhieren entre sí a comienzos de la décima semana y permanecen unidos hasta la semana 26 a 28 (véase Figura 19-8*C*). Mientras se encuentran adheridos existe un **saco conjuntival** cerrado anterior a la córnea. Cuando los ojos comienzan a abrirse, la **conjuntiva bulbar** se refleja en la parte anterior de la esclerótica y el epitelio de superficie de la córnea. La **conjuntiva palpebral** reviste la superficie interna de los párpados. Las pestañas y las glándulas de los párpados proceden del ectodermo de superficie de forma semejante a la descrita respecto a otras partes del tegumento (véase Capítulo 20). El tejido conjuntivo y las placas tarsales proceden del mesénquima de los párpados en desarrollo. El *músculo orbicular de los ojos* deriva del mesénquima del segundo arco faríngeo (véase Capítulo 10) y es inervado por su nervio (PC VII).

Ptosis congénita del párpado

La caída de uno o ambos párpados superiores al nacer es relativamente común (Figura 19-14). La ptosis (blefaropto-

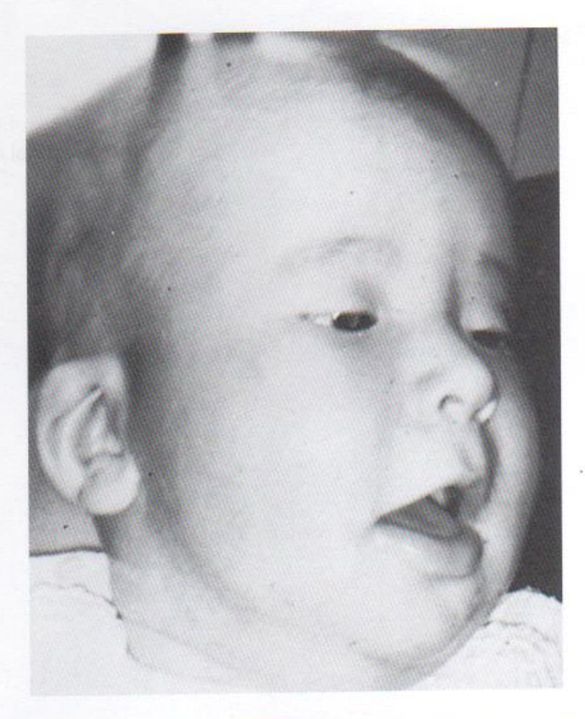


Figura 19 - 14. Lactante con ptosis bilateral congénita. La caída del párpado superior suele ser debida al desarrollo deficiente o anómalo del músculo elevador del párpado superior, el músculo que eleva los párpados. En los casos bilaterales, como éste, el niño contrae el músculo frontal al intentar elevar los párpados. (Tomado de Avery ME, Taeusch HW Jr: *Schaffer's Diseases of the Newborn,* 5.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1984.)

sis) es consecuencia de la falta de desarrollo normal del **músculo elevador del párpado superior.** Asimismo, la ptosis congénita (Gr., caída) puede ser resultado de una lesión prenatal o del desarrollo anómalo de la rama superior del **nervio motor ocular común** (PC III), que inerva este músculo. Cuando la ptosis se asocia a la incapacidad de mover el globo ocular hacia arriba, también existe un defecto del desarrollo de su músculo recto superior. La *ptosis congénita es hereditaria* y un defecto aislado se suele transmitir como un rasgo autosómico dominante. Este trastorno se asocia con diversos síndromes.

Coloboma palpebral

Los defectos grandes del párpado **(coloboma palpebral)** son poco frecuentes. El coloboma se suele caracterizar por una pequeña escotadura en el párpado superior, pero la anomalía puede afectar a casi todo el párpado. El coloboma del párpado inferior es raro. Los colobomas palpebrales parecen ser debidos a alteraciones del desarrollo local de la formación y crecimiento de los párpados.

Criptoftalmos

El criptoftalmos (L. *kryptos,* escondido) se debe a la ausencia congénita de párpados o falta de desarrollo de estas estructuras; como consecuencia de ello, la piel recubre el ojo. El globo ocular es pequeño y defectuoso, y la córnea y la conjuntiva no se suelen desarrollar. Fundamentalmente, el defecto comporta la *ausencia de la fisura palpebral;* por lo general, existe una ausencia de grado variable de pestañas y párpados, así como otras anomalías del ojo. El criptoftalmos constituye un trastorno autosómico recesivo que suele formar parte del síndrome de criptoftalmos.

Desarrollo de las glándulas lacrimales

En los ángulos superiores externos de las órbitas, las glándulas lacrimales se desarrollan a partir de varias yemas sólidas del ectodermo de superficie. Estas yemas se ramifican y se canalizan para formar los conductos y alvéolos de las glándulas. Las glándulas lacrimales son pequeñas al nacer y no funcionan completamente hasta alrededor de la sexta semana; por tanto, el niño recién nacido no produce lágri-

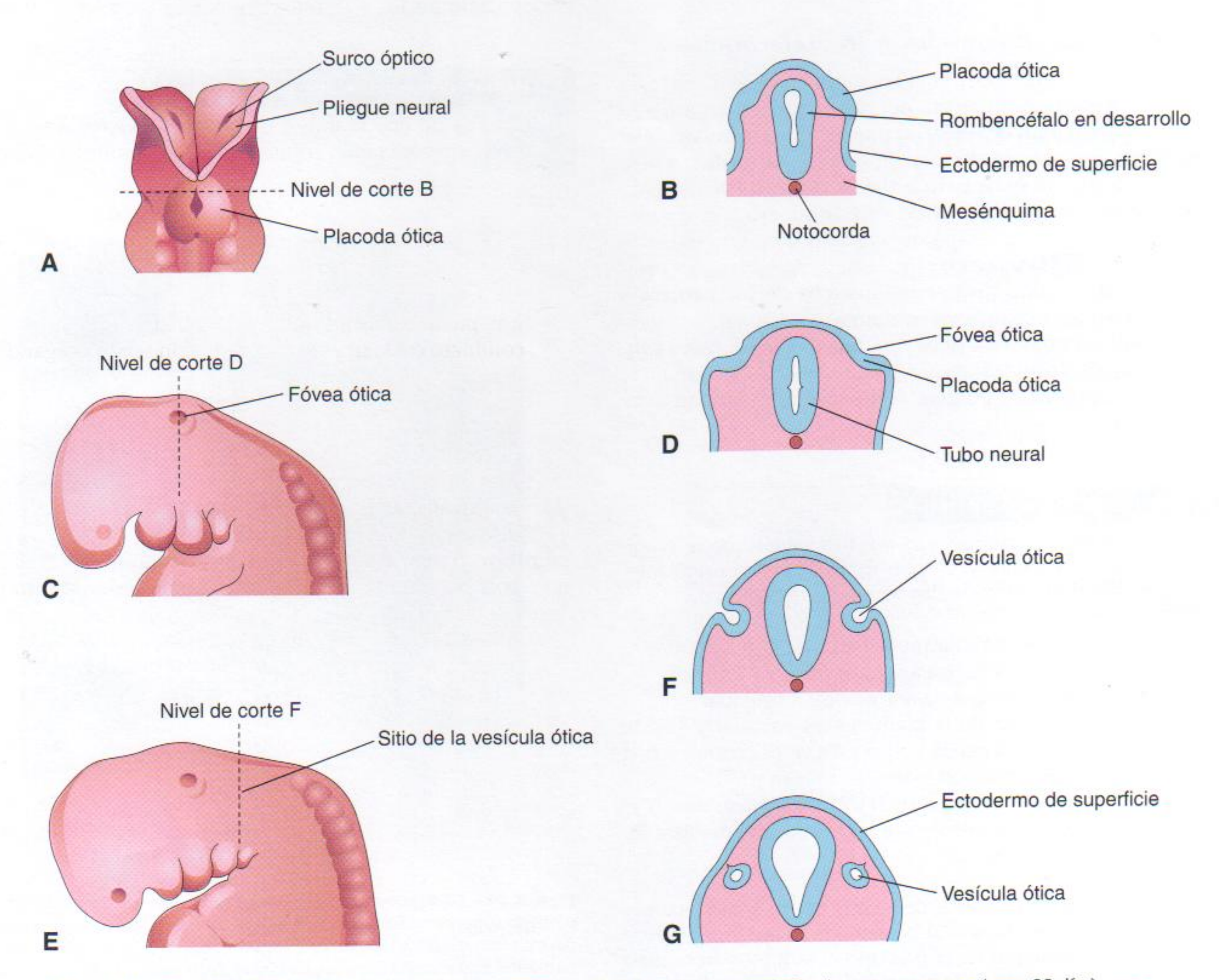


Figura 19 - 15. Dibujos del desarrollo inicial del oído interno. *A,* Vista lateral de un embrión de cuatro semanas (unos 22 días), que muestra las placodas óticas. *B, D, F* y *G,* Esquemas de cortes coronales que ilustran etapas sucesivas del desarrollo de las vesículas óticas. *C* y *E,* Vistas laterales de la región craneal de embriones de aproximadamente 24 y 28 días, respectivamente.

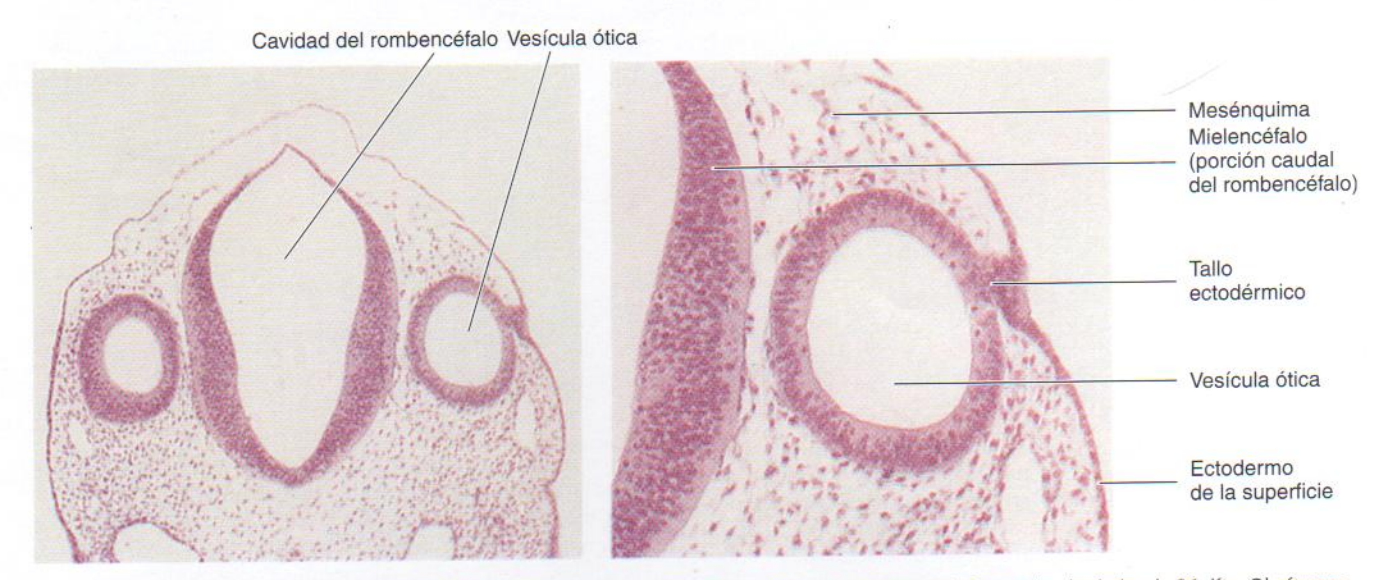


Figura 19 - 16. *Izquierda,* Microfotografía de un corte transversal de un embrión (×55) en el estadio 12 de Carnegie, alrededor de 26 días. Obsérvense las vesículas óticas, los primordios de los laberintos membranosos, que originan los oídos internos. *Derecha,* Ampliación de la vesícula cristaliniana derecha (×120). Obsérvese el tallo ectodérmico, que aún se encuentra unido a los restos de la placoda óptica. La vesícula ótica pronto perderá su conexión con el ectodermo de superficie (primordio de la epidermis). (Tomadas de Nishimura H [ed.]: *Atlas of Human Prenatal Histology.* Tokio, Igaku-Shoin, 1983.)

mas cuando llora. Las lágrimas no suelen aparecer con el llanto hasta el primer a tercer mes.

Desarrollo del oído

El oído consta de tres partes desde el punto de vista anatómico:

- *el oído externo,* formado por la oreja (pabellón auricular), meato acústico externo y la capa externa de la membrana timpánica (tímpano)
- *el oído medio,* formado por tres huesecillos auditivos (huesos pequeños del oído) que conectan la capa interna de la membrana timpánica y la ventana oval del oído interno
- *el oído interno,* compuesto por el órgano vestibulococlear, que se encarga tanto de la audición como del equilibrio

Las partes externa y media del oído se ocupan de la transferencia de ondas sonoras hacia el oído interno, el cual las convierte en impulsos nerviosos y registra cambios del equilibrio.

Desarrollo del oído interno

El oído interno es la primera de las tres partes anatómicas de este órgano en comenzar su desarrollo. Al principio de la cuarta semana aparece un engrosamiento del ectodermo de superficie, la **placoda ótica,** a cada lado del mielencéfalo, la parte caudal del rombencéfalo (Figura 19-15*A* y *B*). Las influencias inductivas de la notocorda y el mesodermo paraxial estimulan la formación de estas placodas por el ectodermo de superficie. En poco tiempo, cada una de las placodas óticas se invagina y hunde en la profundidad del ectodermo de superficie hacia el mesénquima subyacente. Al hacer esto, forma una **fóvea ótica** (véase Figura 19-15*C* y *D*). Los bordes de la fóvea ótica se acercan enseguida y fusionan para formar una **vesícula cristaliniana,** el primordio del *laberinto membranoso* (véanse Figuras 19-15*E* a *G* y 19-16). La vesícula cristaliniana pierde su conexión con el ectodermo de superficie; desde ella crece un divertículo, que se alarga para dar lugar al **conducto** y **saco endolinfáticos** (véase Figura 19-18*A* a *E*). En esta etapa es posible reconocer dos regiones en la vesícula cristaliniana:

- una **parte utricular** dorsal, a partir de la cual se originan el pequeño conducto endolinfático, la utrícula y los canales semicirculares
- una **parte sacular** ventral, que da lugar al sáculo y el conducto coclear; este conducto contiene el órgano espiral (de Corti)

Tres divertículos en forma de disco crecen desde la parte utricular del **laberinto membranoso** primitivo. En poco tiempo se fusionan y desaparecen las partes ventrales de estos divertículos (Figura 19-17*B* a *E*), cuyas porciones periféricas no fusionadas se convierten en los **canales semicirculares,** que se encuentran unidos al utrículo y son, posteriormente, englobados en los **canales semicirculares** del **laberinto óseo.** Unas dilataciones localizadas, las **ampollas,** crecen en un extremo de cada canal semicircular. En ellas se diferencian unas áreas receptoras especializadas, **las crestas ampulares,** igual que en el utrículo y el sáculo (máculas utricular y sacular).

Desde la parte sacular ventral de la vesícula cristaliniana crece un divertículo tubular, el **conducto coclear,** que se enrosca para formar la **cóclea membranosa** (véase Figura 19-17*C* a *E*). Pronto se forma una conexión de la cóclea con el sáculo, el ***ductus reuniens.*** El **órgano espiral** (de Corti) se diferencia a partir de las células de la pared del conducto coclear (véase Figura 19-17*F* a *I*). Las células ganglionares del octavo nervio craneal migran a lo largo de las espirales de la cóclea y dan lugar al **ganglio espiral** (ganglio coclear), a partir del cual se extienden prolongaciones nerviosas hacia el órgano espiral, donde terminan en *células pilares.* Las células del ganglio espiral mantienen su naturale-

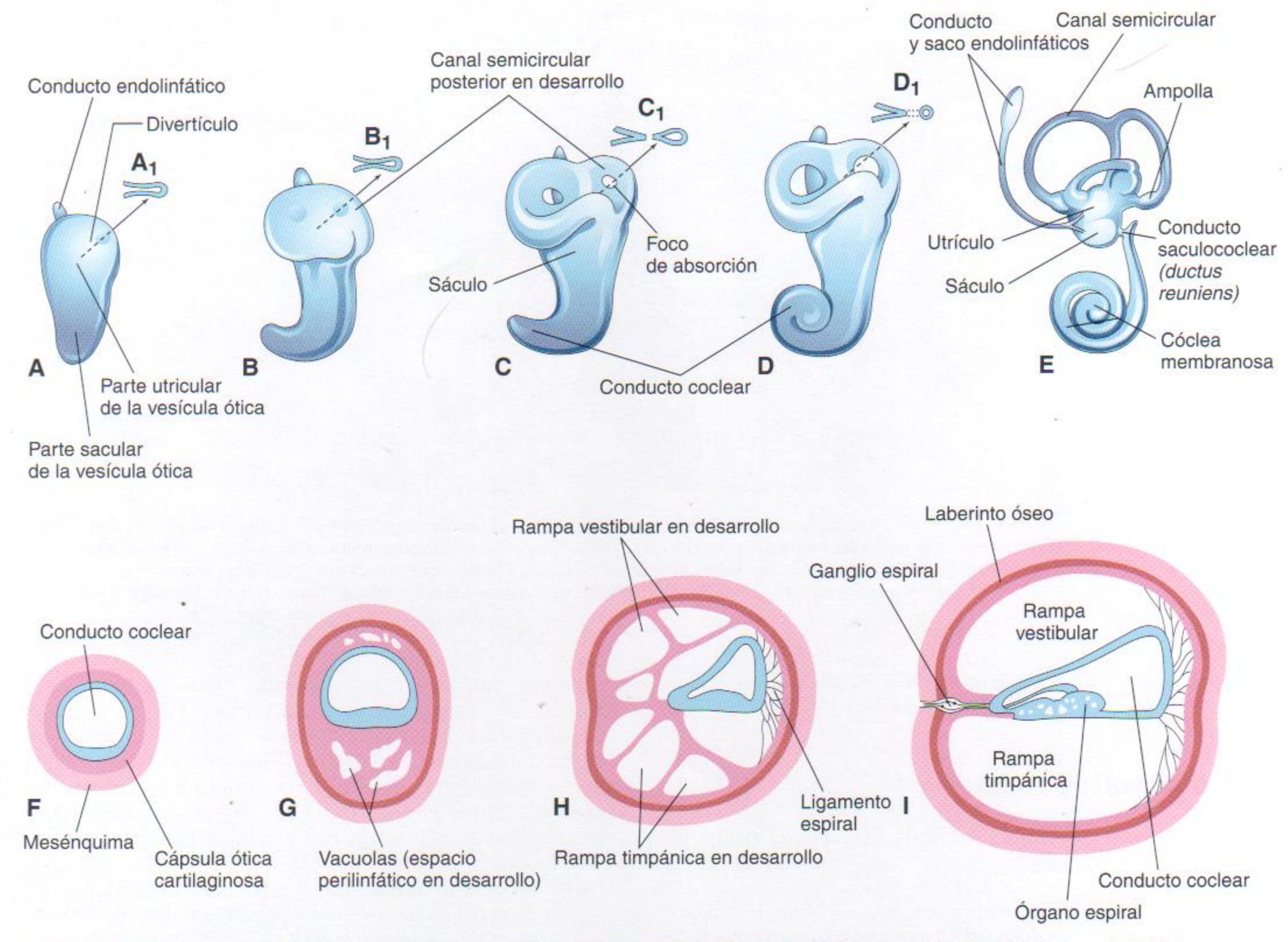


Figura 19 - 17. Diagramas de la vesícula cristaliniana que indican el desarrollo de los laberintos membranoso y óseo del oído interno. *A* a *E,* Vistas laterales que muestran etapas sucesivas del desarrollo de la vesícula cristaliniana en el laberinto membranoso entre la quinta y la octava semanas. *A* a *D,* Diagramas del desarrollo de un canal semicircular. *F* a *I,* Cortes del conducto coclear que indican etapas sucesivas del desarrollo del órgano espiral (de Corti) y el espacio perilinfático entre la octava y la vigésima semanas.

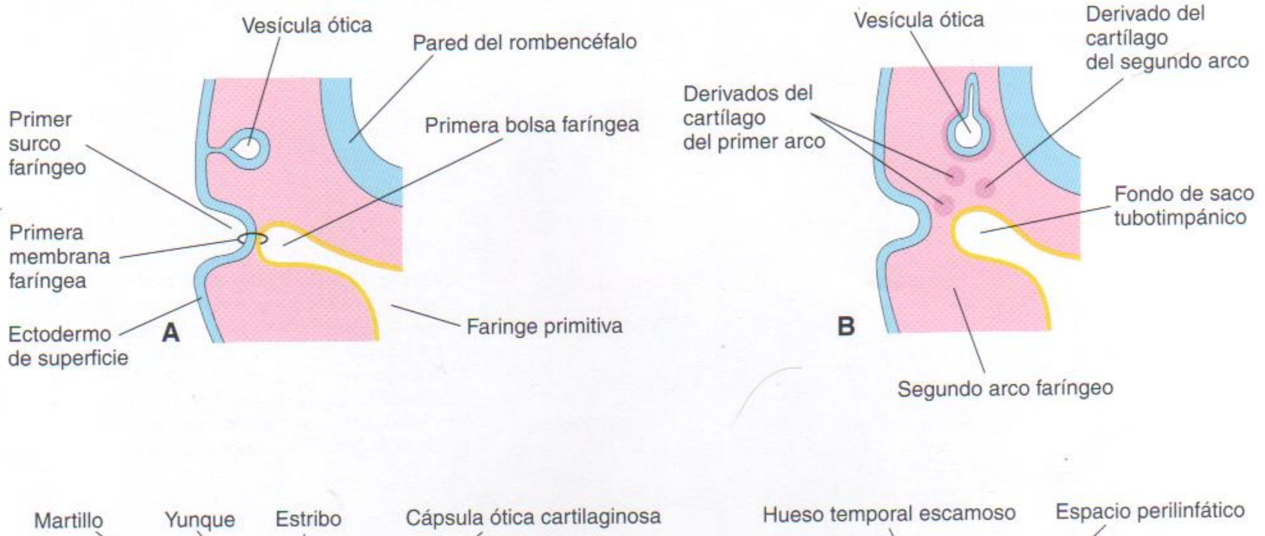
za bipolar embrionaria, es decir, no se transforman en células unipolares como las células de los ganglios raquídeos.

Las influencias inductoras de la vesícula cristaliniana estimulan al mesénquima que la rodea, que se condensa y diferencia en una **cápsula ótica** cartilaginosa (véase Figura 19-17*F*). Los estudios histoquímicos e *in vitro* han mostrado que el factor del crecimiento transformante β_1 (TGFβ_1) puede desempeñar una función en la modulación de la interacción epitelial-mesenquimatosa en el oído interno, así como en dirigir la formación de la cápsula ótica. A medida que aumenta de tamaño el **laberinto membranoso,** aparecen vacuolas en la cápsula ótica cartilaginosa que pronto se unen y constituyen el **espacio perilinfático.** El laberinto membranoso se encuentra suspendido en la **perilinfa** (líquido del espacio perilinfático). Este espacio, relacionado con el conducto coclear, desarrolla dos divisiones, la **rampa timpánica** y la **rampa vestibular** (véase Figura 19-17*H* e *I*). La cápsula ótica cartilaginosa se osifica posteriormente y forma el **laberinto óseo** del oído interno, que alcanza su tamaño y formas adultas hacia mediados del período fetal (20 a 22 semanas).

Desarrollo del oído medio

El desarrollo del **fondo de saco tubotimpánico** (Figura 19-18*B*) a partir de la primera bolsa faríngea se describe en el Capítulo 10. La parte proximal de dicho fondo de saco forma la **trompa faringotimpánica** (tuba auditiva); su parte distal se expande y convierte en la **cavidad timpánica** (véase Figura 19-18*C*), que envuelve gradualmente a los **huesecillos auditivos** (martillo, yunque y estribo), a sus tendones y ligamentos y al nervio de la cuerda del tímpano. Estas estructuras reciben un revestimiento epitelial más o menos completo. Se ha sugerido que, además de la apoptosis en el oído medio, un organizador de tipo epitelial localizado en el extremo del fondo de saco tubotimpánico probablemente desempeñe una función en el desarrollo inicial del oído medio y la membrana timpánica.

A lo largo del período fetal tardío, la expansión de la cavidad timpánica da lugar al **antro mastoideo,** situado en la parte pretromastoidea del hueso temporal. El antro mastoideo tiene casi el tamaño adulto al nacer; sin embargo, *en los recién nacidos no existen celdillas mastoideas*. Hacia los



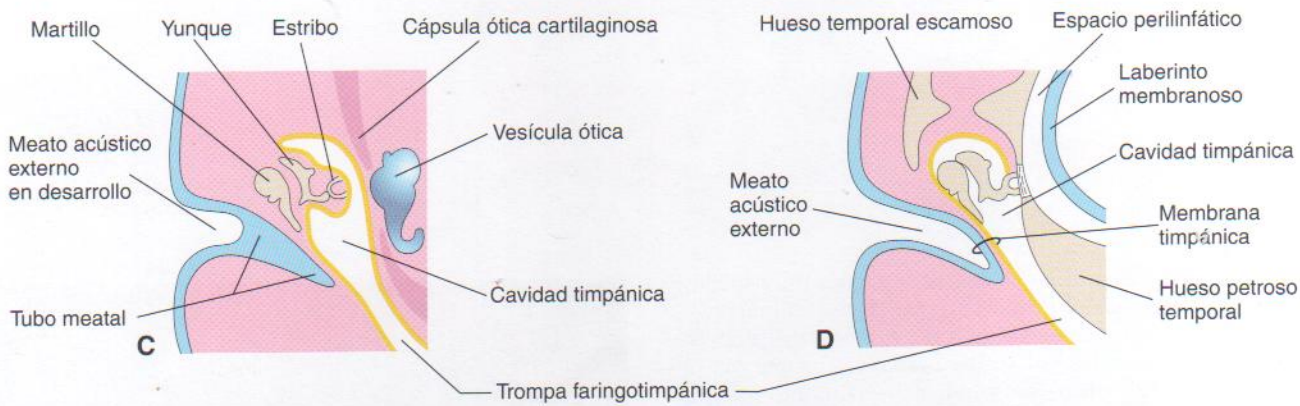


Figura 19 - 18. Esquemas del desarrollo de los oídos externo y medio. Obsérvese la relación existente entre estas partes del oído y la vesícula cristaliniana, primordio del oído interno. *A,* Cuatro semanas; se ilustra la relación de la vesícula cristaliniana con el aparato faríngeo. *B,* Cinco semanas; se muestran el fondo de saco tubotimpánico y los cartílagos del arco faríngeo (faríngeo). *C,* Etapa posterior; se señala el fondo de saco tubotimpánico (futura cavidad timpánica y antro mastoideo) que comienza a rodear los huesecillos. *D,* Etapa final del desarrollo del oído; se muestra la relación del oído medio con el espacio perilinfático y el meato acústico externo. Obsérvese que la membrana timpánica se desarrolla a partir de tres capas germinales: ectodermo de superficie, mesodermo y endodermo del fondo de saco tubotimpánico.

dos años de edad, estas celdillas están bien desarrolladas y producen proyecciones cónicas de los huesos temporales denominadas **prolongaciones mastoideas.** El oído medio continúa creciendo durante la pubertad. El desarrollo de los **huesecillos auditivos** se describe en el Capítulo 10. El *músculo tensor del tímpano*, anclado al martillo, deriva del mesénquima del primer arco faríngeo y es inervado por el PC V, el nervio correspondiente a ese arco. El *músculo del estribo* procede del segundo arco faríngeo, que recibe su inervación del PC VII, el nervio de dicho arco.

Desarrollo del oído externo

El **meato acústico externo** se desarrolla a partir de la parte dorsal de la primera hendidura faríngea. Las células ectodérmicas del fondo de este tubo en forma de embudo proliferan y forman una placa epitelial sólida, el **tapón meatal** (véase Figura 19-18*C*). A finales del período fetal, las células centrales de este tapón degeneran, formando una cavidad que se convierte en la parte interna del meato acústico externo (véase Figura 19-18*D*), el cual es relativamente corto al nacer y alcanza su longitud adulta alrededor del noveno año de vida.

El primordio de la **membrana timpánica** es la primera membrana faríngea, que separa la primera hendidura faríngea de la primera bolsa faríngea (véase Figura 19-18*A*). A medida que avanza el proceso de desarrollo, crece mesénquima entre las dos partes de la membrana faríngea y se diferencia en las fibras de colágeno de la membrana timpánica. El recubrimiento externo (piel delgada) de esta membrana deriva del ectodermo de superficie, mientras que su revestimiento interno proviene del endodermo del fondo de saco tubotimpánico. En resumen, la membrana timpánica se desarrolla a partir de tres orígenes:

- *ectodermo* del primer arco faríngeo
- *endodermo* del fondo de saco tubotimpánico, un derivado de la primera bolsa faríngea
- *mesodermo* del primer y segundo arcos faríngeos

El **pabellón auricular** se forma a partir de seis proliferaciones mesenquimatosas del primer y segundo arcos faríngeos. Las prominencias o **montículos auriculares** rodean al primer arco faríngeo (Figura 19-19*A*). La contribución del primer arco se reduce conforme crece el pabellón auricular (véase Figura 19-19*B* a *D*). El lóbulo es la última parte en desarrollarse. La formación de los pabellones auriculares se inicia en la base del cuello (véase Figura 19-*A* y *B*). A medida que se desarrolla la mandíbula, los pabellones se mueven hacia su posición normal a ambos lados de

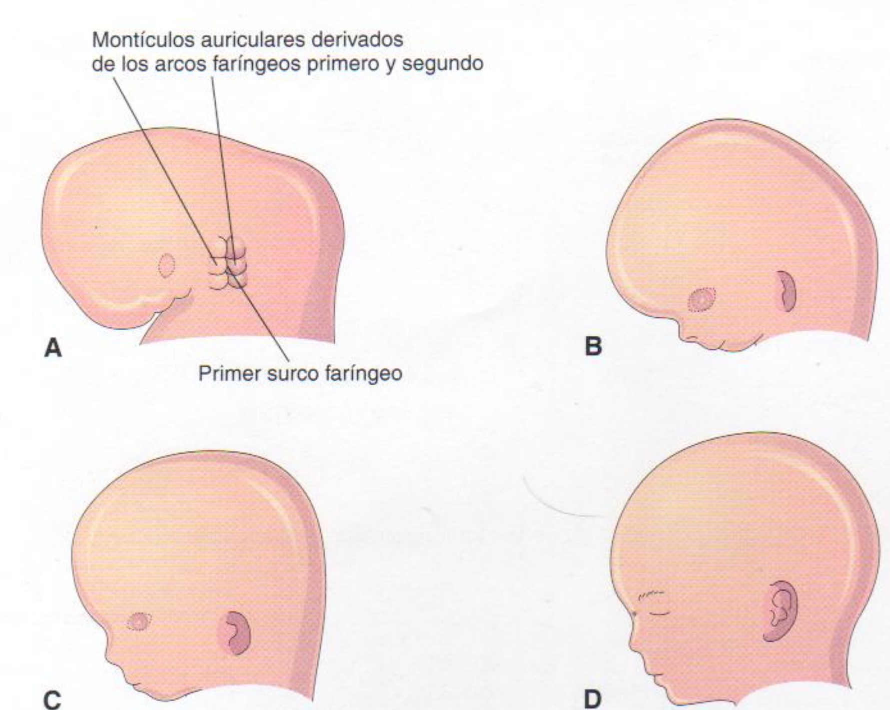


Figura 19 - 19. Dibujos que representan el desarrollo de la oreja. *A,* 6 semanas. Obsérvese que se localizan tres montículos auriculares en el primer arco y tres más en el segundo arco. *B,* 8 semanas. *C,* 10 semanas. *D,* 32 semanas. A medida que se desarrollan la mandíbula y los dientes, las orejas ascienden desde el cuello hacia un lado de la cabeza.

la cabeza (véase Figura 19-19*D*). Las porciones del pabellón auricular derivadas del primer arco faríngeo son inervadas por su nervio, la rama mandibular del nervio trigémino; las porciones procedentes del segundo arco lo son por las ramas cutáneas del **plexo cervical,** especialmente los nervios occipital menor y auricular mayor. El nervio facial del segundo arco faríngeo tiene escasas ramas cutáneas; algunas de sus fibras participan en la inervación sensitiva de la piel de la región mastoidea y, probablemente, de pequeñas zonas de ambas caras del pabellón auricular.



Figura 19 - 21. Fotografía de un niño con un apéndice pre-auricular o apéndice cutáneo. (Cortesía de A. E. Chudley, Department of Pediatrics and Child Health, University of Manitoba, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

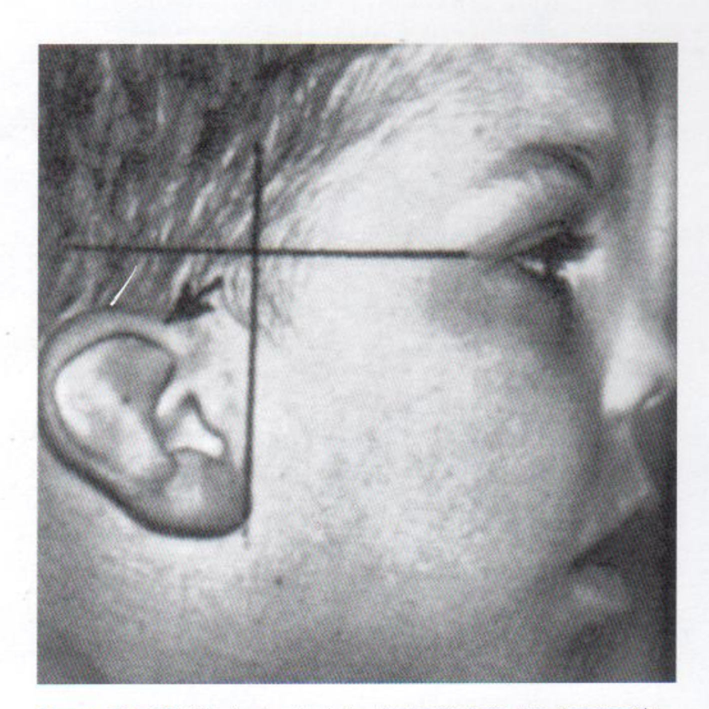


Figura 19 - 20. Oído inclinado de implantación baja. Esta designación se efectúa cuando el borde del pabellón del oído o hélice *(flecha)* se une al cráneo a un nivel inferior al plano horizontal a través del ángulo del ojo. (Tomado de Jones KL: *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation,* 5.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1996.)

Sordera congénita

Dado que la formación del oído interno es independiente del desarrollo de los oídos medio y externo, el deterioro congénito de la audición puede ser consecuencia del desarrollo incorrecto del aparato conductor del sonido de ambos oídos o bien de estructuras neurosensoriales del oído interno. Aproximadamente uno de cada 1.000 recién nacidos presenta una pérdida auditiva importante. Muchos tipos de sordera congénita se deben a factores genéticos y se han identificado numerosos genes responsables. En la **sordomudez,** la anomalía auditiva suele ser de tipo perceptivo. La sordera congénita se puede asociar a otras

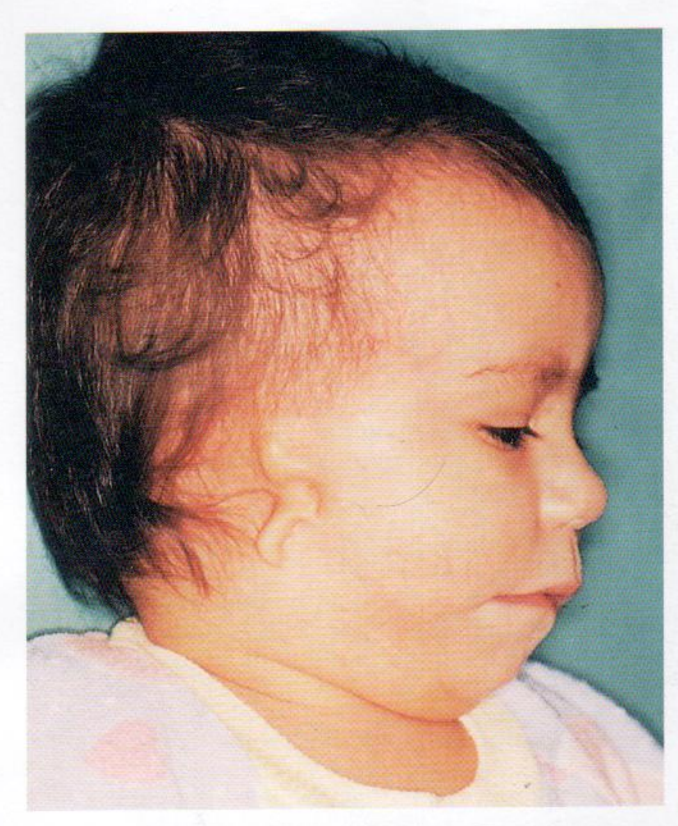


Figura 19 - 22. Niña con pabellón auricular pequeño rudimentario (microtia). También presentaba otras anomalías congénitas. (Cortesía de A. E. Chudley, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

anomalías de la cabeza y el cuello como parte del *síndrome del primer arco* (véase Capítulo 10). Con frecuencia, las anomalías del martillo y el yunque se relacionan con este síndrome. Una **infección por rubéola** durante el período crítico del desarrollo del oído interno, especialmente entre las semanas séptima y octava, puede producir un desarrollo incorrecto del órgano espiral y sordera. Asimismo, la sordera congénita se puede asociar a bocio materno, que comporta hipotiroidismo fetal. La **fijación congénita del estribo** origina sordera de conducción en un oído por lo demás normal. La falta de diferenciación del *ligamento anular,* que ancla la base del estribo a la ventana vestibular, da lugar a la fijación de ese huesecillo al laberinto óseo.

Anomalías del pabellón auricular

Aunque las anomalías graves del oído externo son poco frecuentes, las deformaciones menores son comunes. Se observa una amplia variación en la forma del pabellón auricular. Prácticamente cualquier defecto auricular menor se puede encontrar ocasionalmente como una característica habitual de una familia determinada. Las anomalías menores de los pabellones auditivos pueden funcionar como indicadores de un patrón específico de anomalías congénitas. Por ejemplo, los pabellones auditivos suelen ser anómalos y de implantación baja en niños con síndromes cromosómicos (Figura 19-20), como la trisomía del cromosoma 18, así como en lactantes afectados por la ingesta materna de ciertos fármacos (como trimetadiona).



Figura 19 - 23. Niña carente del meato acústico externo; no obstante, el pabellón auricular es normal. Una TC reveló estructuras normales en los oídos medio e interno. (Cortesía de A. E. Chudley, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

Apéndices auriculares

Son frecuentes los apéndices auriculares, consecuencia del desarrollo de montículos auriculares accesorios (Figura 19-21). Los apéndices suelen aparecer por delante del pabellón y suelen ser unilaterales más que bilaterales. Los apéndices,

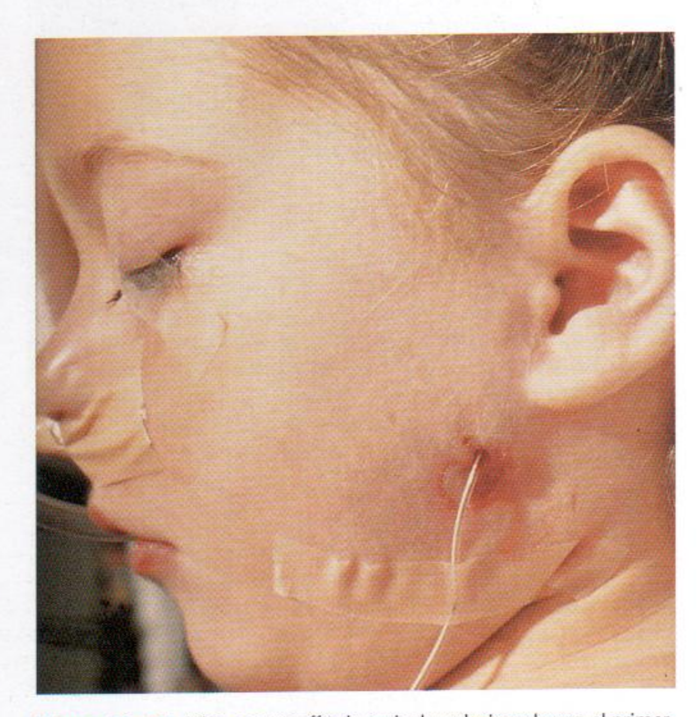


Figura 19 - 24. Niña con una fístula auricular relacionada con el primer arco faríngeo. Obsérvese el orificio externo de la fístula por debajo del pabellón auricular y la dirección hacia arriba del catéter (trayectoria del seno) hacia el meato acústico externo. (Cortesía del Dr. Pierre Soucy, Division of Paediatric General Surgery, Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Ontario, Canadá.)

con frecuencia con pedículos estrechos, están formados por piel, aunque pueden contener cierta cantidad de cartílago.

Ausencia de pabellón auditivo

La anotia (ausencia de oreja) es rara, pero se asocia con frecuencia al síndrome del primer arco (véase Capítulo 10). La anotia se debe a la falta de desarrollo de los montículos auriculares.

Microtia

La microtia (pabellón auditivo pequeño o rudimentario) se debe a la supresión del desarrollo de los montículos auriculares (Figura 19-22). Frecuentemente, esta anomalía se utiliza como indicador de otros defectos asociados, como la atresia del meato acústico externo y anomalías del oído medio.

Senos preauriculares

En el área triangular situada por delante del pabellón auditivo se aprecian con frecuencia depresiones cutáneas a modo de fóvea (Figura 19-24). Por lo general, los senos son tubos estrechos o depresiones someras con aberturas externas puntiformes. Algunos de ellos contienen una masa cartilaginosa vestigial. Los senos preauriculares se pueden asociar a anomalías internas, como sordera y malformaciones renales. Se desconoce el fundamento embriológico de estos senos, pero algunos se relacionan con el desarrollo anómalo de los montículos auriculares y el cierre defectuoso de la porción dorsal del primer surco faríngeo, la mayoría del cual desaparece normalmente a medida que se forma el meato acústico externo. Otros senos auriculares parecen representar pliegues ectodérmicos que han sido secuestrados durante la formación de la oreja. Los senos preauriculares aparecen en familias y suelen ser bilaterales. Son asintomáticos y solamente tienen importancia cosmética; no obstante, con frecuencia sufren infecciones graves. Las *fístulas auriculares* (conductos estrechos) que conectan la piel preauricular con la cavidad timpánica o la hendidura amigdalina son muy poco comunes (véase Figura 10-10*F*).

Atresia del meato acústico externo

La obstrucción de este conducto se debe a la falta de canalización del tapón meatal (véase Figura 19-18*C*). Por lo general, la parte profunda del meato se encuentra abierta, pero la superficial está obstruida por hueso o tejido fibroso. La mayoría de los casos se asocian al *síndrome del primer arco faríngeo* (véase Capítulo 10). Con frecuencia se observa un desarrollo anómalo del primer y segundo arcos faríngeos. El pabellón auricular también suele estar gravemente afectado y en algunas ocasiones aparecen anomalías del oído medio o interno. La atresia del meato acústico externo puede ser bilateral o unilateral y suele tener un patrón de herencia autosómico dominante.

Ausencia del meato acústico externo

La ausencia del meato acústico externo es poco frecuente; por lo general, el pabellón auricular es normal (Figura 19-23). Esta anomalía se debe a la falta de expansión interna del primer surco faríngeo, así como a la no desaparición del tapón meatal (véase Figura 19-18*C*).

Colesteatoma congénito

Se trata de un resto de células epiteliales (L. *restare*, permanecer) que aparece en forma de estructura quística blanquecina en posición medial respecto a la membrana timpánica o bien dentro de ella. El resto es un grupo de células desplazadas e incluidas en un tejido de otra naturaleza. Es probable que el resto esté formado por células del tapón meatal que se desplazaron durante su canalización (véase Figura 19-18*C*). Se ha sugerido que el colesteatoma congénito podría originarse en una formación epidermoide que normalmente involuciona hacia la semana 33 de gestación.

Resumen del desarrollo del ojo

El **surco óptico** constituye la primera indicación del ojo y se forma a comienzos de la cuarta semana. El surco se hace más profundo y origina una **vesícula cristaliniana** hueca que se proyecta hacia el prosencéfalo. La vesícula cristaliniana entra en contacto con el ectodermo de superficie e induce el desarrollo de la **placoda cristaliniana,** el cristalino primitivo. A medida que se invagina esta placoda para formar una **fóvea del cristalino** y una **vesícula cristaliniana,** la vesícula cristaliniana se pliega, dando lugar a una **copa óptica.** La retina forma las dos capas de la copa óptica.

- La retina, las fibras nerviosas ópticas, los músculos y el epitelio del iris y el cuerpo ciliar derivan del *neuroectodermo* del prosencéfalo. Los músculos esfínter y dilatadores del iris se desarrollan a partir del ectodermo en el borde de la copa óptica.
- El *ectodermo de superficie* da lugar al cristalino y al epitelio de las glándulas lacrimales, párpados, conjuntiva y córnea.
- El *mesodermo* origina los músculos de los ojos, excepto los del iris, así como todos los tejidos conjuntivos y vasculares de la córnea, iris, cuerpo ciliar, coroides y esclerótica.

Hay numerosas **anomalías oculares,** pero la mayoría de ellas con poco frecuentes. El ojo es muy sensible a los efectos teratógenos de los agentes infecciosos (p. ej., citomegalovirus y virus de la rubéola). Los defectos más graves se deben a alteraciones del desarrollo durante las semanas cuarta a sexta, pero las anomalías de la vista pueden ser consecuencia de la infección de tejidos y órganos por parte de ciertos microorganismos a lo largo del período fetal (como el virus de la rubéola y *Treponema pallidum*, el microorganismo que produce la sífilis). La mayoría de las anomalías oculares se deben al cierre defectuoso de la cisura retiniana durante la sexta semana (p. ej., el coloboma del iris). Las *cataratas y el glaucoma congénitos* pueden deberse a infecciones intrauterinas (p. ej., virus de la rubéola), pero casi todas las cataratas congénitas son hereditarias.

Resumen del desarrollo del oído

La vesícula cristaliniana se desarrolla a partir del ectodermo de superficie a lo largo de la cuarta semana. Esta vesícula da lugar al **laberinto membranoso** del oído interno y se divide en dos porciones:

- una parte utricular dorsal, que origina el utrículo, los canales semicirculares y el conducto endolinfático

- una parte sacular ventral, que constituye el sáculo y el conducto coclear

El conducto coclear da lugar al **órgano espiral.** El **laberinto óseo** se desarrolla a partir del mesénquima adyacente al laberinto membranoso. El epitelio que recubre la cavidad timpánica, el antro mastoideo y la **trompa faringotimpánica** derivan del ectodermo del **fondo de saco tubotimpánico,** que se desarrolla a partir de la primera bolsa faríngea. Los **huesecillos auditivos** se forman a partir de los extremos dorsales de los cartílagos de los dos primeros arcos faríngeos. El epitelio del **meato acústico externo** se desarrolla a partir del ectodermo del primer surco faríngeo. La membrana timpánica deriva de tres fuentes:

- endodermo de la primera bolsa faríngea
- ectodermo del primer surco faríngeo
- mesodermo situado entre ambas capas

El **pabellón auricular** se desarrolla a partir de seis montículos auriculares que se forman a partir de prominencias mesenquimales desarrolladas alrededor de los bordes del primer surco faríngeo. Estos montículos se fusionan para formar el pabellón auricular.

La **sordera congénita** se puede deber al desarrollo anómalo del laberinto membranoso o laberinto óseo, así como a anomalías de los huesecillos auditivos. La *herencia recesiva es la causa más común de esta entidad,* pero la infección por rubéola hacia finales del período embrionario constituye un factor ambiental importante que comporta desarrollo anómalo del órgano espiral y defectos auditivos. Hay numerosas anomalías menores del pabellón auricular; sin embargo, sirven como indicadores de la posible presencia de anomalías mayores acompañantes (como defectos del oído medio). Las orejas de implantación baja y muy malformadas se suelen relacionar con anomalías cromosómicas, especialmente la trisomía del cromosoma 18 y la trisomía del cromosoma 13 (véase Capítulo 8).

Problemas con orientación clínica

Caso 19-1

Un niño nació ciego, sordo y con una cardiopatía congénita. La madre había tenido una infección viral grave al comienzo de su embarazo.

- Teniendo en cuenta las anomalías congénitas observadas, mencione qué virus estuvo probablemente implicado.
- ¿Qué lesión cardiovascular congénita común se encuentra en niños cuyas madres presentaron esta infección a principio del embarazo?
- ¿Constituye el antecedente de un exantema durante el primer trimestre un factor esencial para el desarrollo de una enfermedad embrionaria (embriopatía)?

Caso 19-2

Un niño nació con una ptosis bilateral.

- ¿Cuál es el probable fundamento embriológico de este trastorno?
- ¿Participa algún factor hereditario?
- ¿Qué lesión nerviosa origina también ptosis congénita?

Caso 19-3

Un niño tiene numerosas calcificaciones pequeñas en el encéfalo, microcefalia y microftalmía. Se sabe que a la madre le gustaba la carne poco cocinada.

- ¿Qué protozoo podría estar implicado en este caso?
- ¿Cuál es el fundamento embriológico de las anomalías congénitas del lactante?
- ¿Qué consejo podría dar el médico a la madre respecto a embarazos futuros?

Caso 19-4

Una niña con retraso mental tenía orejas malformadas de implantación baja, occipucio prominente y pies en mecedora. Se sospecha una anomalía cromosómica.

- ¿Qué tipo de aberración cromosómica podía tener?
- ¿Cuál es el motivo habitual de esta anomalía?
- ¿Cuánto tiempo sobreviviría posiblemente la recién nacida?

Caso 19-5

Un niño nació con un desprendimiento parcial de la retina de un ojo. Se trataba de un ojo microftálmico y con persistencia del extremo posterior de la arteria hialoidea.

- ¿Cuál es el fundamento embriológico del desprendimiento congénito de la retina?
- ¿Cuál es el destino habitual de la arteria hialoidea?

El análisis de estos problemas aparece al final del libro.

Bibliografía y lecturas recomendadas

Barishak YR: *Embryology of the Eye and Its Adnexa,* 2nd ed. Basel, Karger, 2001.

Bauer PW, MacDonald CB, Melhem ER: Congenital inner ear malformation. *Am J Otology 19*:669, 1998.

Carlson BM: *Human Embryology and Developmental Biology,* 2nd ed. St. Louis, Mosby-Year Book, 1999.

Cremers CWRL: Hearing: cracking the code. *J Laryng Otology 114*:6, 2000.

Davies AF, Mirza G, Flinter F, et al: An interstitial deletion of *6p24-p25* proximal to *FKHL7* locus and including *Ap-2a* that affects anterior chamber development. *J Med Genet 36*:708, 1999.

Gartner LP, Hiatt JL: *Color Textbook of Histology,* 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001.

Gorlin RJ, Toriello HV, Cohen MM Jr: *Hereditary Hearing Loss and Its Syndromes.* New York, Oxford University Press, 1995.

Jones KL: *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation,* 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997.

Mallo M: Formation of the middle ear: recent progress on the developmental and molecular mechanisms. *Dev Biol 231*:410, 2001.

Marles SL, Greenberg CR, Persaud TVN, et al: A new familial syndrome of unilateral upper eyelid coloboma, aberrant anterior hairline pattern and anal anomalies in Manitoba Indians. *Am J Med Genet 42*:793, 1992.

Martin SN, Sutherland J, Levin AV, et al: Molecular characterisation of congenital glaucoma in a consanguineous

Canadian community: a step towards preventing glaucoma related blindness. *J Med Genet 37*:422, 2000.

Mathers PH, Grinberg A, Mohan KA, Jamrich M: The *RX* homeobox gene is essential for vertebrate eye development. *Nature 387*:603, 1997.

McAvoy JW, Chamberlain CG, Delongh RV, et al: Lens development. *Eye 13*:425, 1999.

Moore KL, Dalley AF: *Clinically Oriented Anatomy*, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999.

Nelson L: Disorders of the eye. *In* Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996.

Noden DM, Van de Water TR: Genetic analyses of mammalian ear development. *Trends Neurosci 15*:235, 1992.

O'Rahilly R: The early development of the otic vesicle in staged human embryos. *J Embryol Exp Morphol 11*:741, 1963.

O'Rahilly R: The prenatal development of the human eye. *Exp Eye Res 21*:93, 1975.

Perron M, Harris WA: Retinal stem cells in vertebrates. *BioEssays 22*:685, 2000.

Reardon W, Mueller RF: Inherited deafness in childhood — the genetic revolution unmasks the clinical challenge. *Arch Dis Child 82*:319, 2000.

Roberts DS, Miller SA: Apoptosis in cavitation of middle ear space. *Anat Rec 251*:286, 1998.

Robertson ND, Morton CC: Beginning of a molecular era in hearing and deafness. *Clin Genet 55*:149, 1999.

Robinson ML, Ohtaka-Maruyama C, Chan C-C, et al: Disregulation of ocular morphogenesis by lens-specific expression of FGF-3/Int-2 in transgenic mice. *Dev Biol 198*:13, 1998.

Sellheyer K: Development of the choroid and related structures. *Eye 4*:255, 1990.

Sevel D, Isaacs R: A re-evaluation of coneal development. *Trans Am Ophthalmol Soc 86*:178, 1989.

Twefik TL, Der Kaloustian VM (eds): *Congenital Anomalies of the Ear, Nose, and Throat*. Oxford, Oxford University Press, 1996.

Vendrell V, Carnicero E, GiGiraldez F: Induction of inner ear fate by FGF3. *Development 127*:2011, 2000.

Wawersik S, Maas RL: Vertebrate eye development as modeled in *Drosophila*. *Hum Mol Genet 12*:917, 2000.

Wilson RS, Char F: Drug-induced ocular malformations. *In* Persaud TVN (ed): *Advances in the Study of Birth Defects*. Vol. 7: *Central Nervous System and Craniofacial Malformations*. New York, Alan R Liss, 1982.

Wright KW: Embryology and eye development. *In* Wright KW (ed): *Textbook of Ophthalmology*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997.



El sistema tegumentario

El sistema tegumentario incluye la piel y sus apéndices: glándulas sudoríparas, uñas, pelo, glándulas y músculos erectores del pelo. El sistema también incluye las glándulas mamarias y los dientes. En los orificios externos, por ejemplo, el aparato digestivo, la membrana mucosa y el tegumento (L., recubrimiento) están en continuidad.

Desarrollo de la piel

La piel, la cubierta protectora membranosa del cuerpo, representa un complejo sistema orgánico. Consta de dos capas derivadas de dos capas germinales distintas (Figura 20-1): ectodermo y mesodermo.

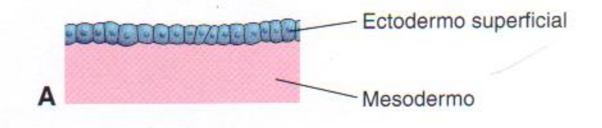
- La **epidermis** es un tejido epitelial superficial derivado del **ectodermo de superficie.**
- La **dermis** es una capa más profunda compuesta por tejido conjuntivo denso de disposición irregular que procede del **mesodermo.** La red de tejido conjuntivo embrionario o **mesénquima,** derivado del mesodermo, forma los tejidos conjuntivos de la dermis.

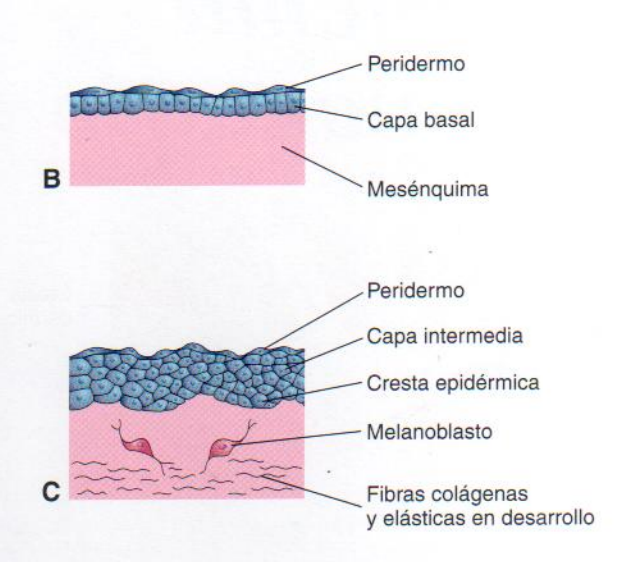
Las interacciones ectodérmica (epidérmica)/mesenquimal (dérmica) implican mecanismos de inducción mutua. Las estructuras de la piel varían de una parte a otra del organismo. Por ejemplo, la piel de los párpados es delgada y blanda y posee vello fino, mientras que la de las cejas es gruesa y tiene un vello grueso. A las cuatro o cinco semanas, la piel embrionaria está formada por una única capa de ectodermo de superficie que recubre el mesénquima (véase Figura 20-1).

Epidermis

Durante el segundo y tercer trimestres el crecimiento epidérmico acontece en etapas que comportan un aumento del grosor epidérmico. El primordio de la epidermis es la capa de células del ectodermo de superficie (véase Figura 20-1*A*). Estas células proliferan y forman una capa de epitelio escamoso, el **peridermo,** y una capa basal (germinativa) (véase Figura 20-1*B*). Las células del peridermo sufren un proceso de queratinización y descamación continua y son sustituidas por células procedentes de la capa basal. Las células peridérmicas exfoliadas forman parte de la sustancia grasa blanca, denominado **vermix caseoso,** que recubre la piel fetal. Posteriormente, el vermix (L., barniz) contendrá sebo, la secreción de las glándulas sebáceas de la piel. Esta sustancia protege a la piel en desarrollo de la exposición constante al líquido amniótico y su contenido en orina durante el período fetal. Además, el vermix facilita el nacimiento del feto debido a su naturaleza resbaladiza.

La capa basal de la epidermis se convierte en el **estrato germinativo** (Figura 20-1*D*), que produce células nuevas que son desplazadas hacia las capas superficiales. Alrededor de la semana 11, las células de este estrato han formado la **capa intermedia** (véase Figura 20-1*C*). La sustitución de las células peridérmicas continúa hasta alrededor de la semana 21; posteriormente, el peridermo desaparece y se forma el **estrato córneo** (véase Figura 20-1*D*). La proliferación de células en el estrato germinativo también origina las **crestas epidérmicas** que se extienden hacia la dermis en desarrollo (véanse Figuras 20-1*C* y 20-2). Las crestas aparecen en el embrión a las 10 semanas y se establecen de modo permanente hacia la semana 17. Estas crestas epidérmicas





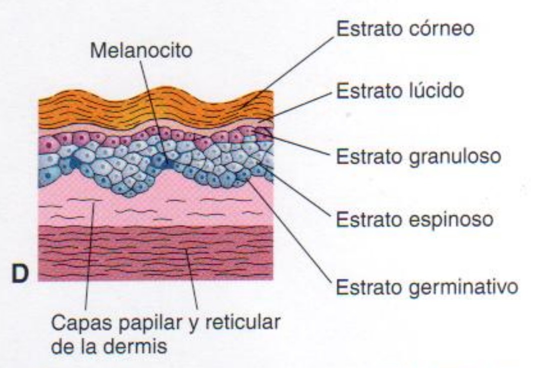


Figura 20 - 1. Dibujos de las etapas sucesivas del desarrollo de la piel. *A,* Cuatro semanas. *B,* Siete semanas. *C,* Once semanas. Las células del peridermo están sometidas a una queratinización y descamación constantes. Las células peridérmicas exfoliadas forman parte del vermix caseoso. *D,* Recién nacido. Obsérvense la posición de los melanocitos en la capa basal de la epidermis y la forma en que se extienden sus ramificaciones entre las células epidérmicas para suministrarles melanina.

producen surcos en la superficie de las palmas de las manos y las plantas de los pies, incluyendo los dedos. El tipo de patrón que aparece se determina a nivel genético y constituye la base del estudio de las huellas dactilares en las investigaciones criminales y genética médica.

La **dermatoglifia** es el estudio de los patrones de las crestas epidérmicas de la piel. Las anomalías de los complementos cromosómicos afectan al desarrollo de estos patrones, como sucede en niños con síndrome de Down, cuyos patrones característicos en las manos y pies poseen valor diagnóstico (véase Capítulo 8).

A finales del período embrionario, las **células de la cresta neural** migran hacia el mesénquima de la dermis en desarrollo y se diferencian en **melanoblastos**. Después, estas células se mueven hacia la unión dermoepi-

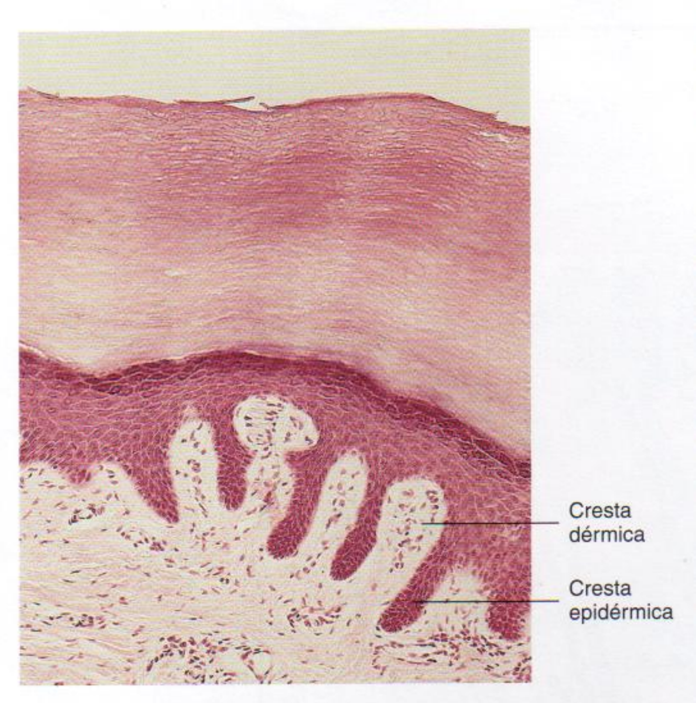


Figura 20 - 2. Microfotografía óptica de piel gruesa (×132). Obsérvense la epidermis y la dermis, así como las crestas dérmicas que se interdigitan con las crestas epidérmicas. (Tomado de Gartner LP, Hiatt JL: *Color Textbook of Histology*, 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2001.)

dérmica y se diferencian en **melanocitos** (véase Figura 20-1*D*). La diferenciación de melanoblastos en melanocitos implica la formación de gránulos de pigmento. *La señalización de Wnt* regula este proceso. Los melanocitos aparecen en la piel en desarrollo entre los días 40 y 50, inmediatamente después de la migración de las células de la cresta neural. En las razas caucásicas, los cuerpos celulares de los melanocitos se suelen restringir a las capas basales de la epidermis; no obstante, sus prolongaciones dendríticas se extienden entre las células epidérmicas. En condiciones normales, en la dermis aparece únicamente un número pequeño de células con melanina. Los melanocitos comienzan a producir **melanina** (Gr. *melas*, negro) antes del nacimiento y la distribuyen a las células epidérmicas. Es posible observar la formación de pigmento en la epidermis en la fase prenatal en las razas de piel oscura; sin embargo, los indicios acerca de su actividad en fetos de piel clara son escasos. Se produce una mayor cantidad de melanina como respuesta a la luz ultravioleta. El contenido relativo de melanina en los melanocitos explica los distintos colores de la piel.

La transformación del ectodermo de superficie en una epidermis de varias capas es consecuencia de interacciones de inducción continuas con la dermis. La piel se clasifica como gruesa o fina en función del grosor de la epidermis:

- La **piel gruesa** cubre las palmas de las manos y las plantas de los pies; carece de folículos pilosos, músculos erectores del pelo y glándulas sebáceas, pero dispone de glándulas sudoríparas.
- La **piel fina** recubre casi todo el resto del cuerpo; contiene folículos pilosos, músculos erectores del pelo, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas (véase Figura 20-3).

Dermis

La dermis se desarrolla a partir del mesénquima, que procede del mesodermo situado por debajo del ectodermo de superficie. La mayor parte del mesénquima que se diferencia en tejido conjuntivo de la dermis se origina de la capa somática del mesodermo lateral; no obstante, una parte procede de los dermatomos de los somitas (véase Capítulo 15). Hacia la semana 11, las células mesenquimales han comenzado a producir fibras de tejido conjuntivo colágeno y elástico (véase Figura 20-1*D*). A medida que se forman las **crestas epidérmicas,** la dermis se proyecta hacia la epidermis y forma **crestas** o **papilas dérmicas** que se introducen entre las crestas epidérmicas (Figura 20-2). En algunos de ellos aparecen asas capilares que aportan nutrientes a la epidermis, mientras que en otros se forman terminaciones nerviosas sensitivas. Las fibras nerviosas aferentes en desarrollo parecen jugar un papel importante en la secuencia temporal y espacial de formación de las crestas dérmicas (papilares). En el Capítulo 17 se describe el desarrollo del *patrón de los dermatomas de la inervación de la piel*. En un principio, los vasos sanguíneos de la dermis son estructuras sencillas revestidas de endotelio que se diferencian a partir del mesénquima. Conforme crece la piel, se desarrollan nuevos capilares a partir de los vasos primitivos. Se ha constatado la presencia de estos vasos semejantes a capilares en la dermis a finales de la quinta semana. Algunos capilares adquieren cubiertas musculares por la diferenciación de mioblastos en desarrollo en el mesénquima circundante y se convierten en arteriolas y en arterias. Otros capilares a través de los cuales se establece el flujo sanguíneo de retorno adquieren capas musculares y se transforman en vénulas y en venas. A medida que se forman nuevos vasos sanguíneos, suelen desaparecer algunos vasos transitorios. A finales del primer trimestre se ha establecido la organización vascular principal de la dermis fetal.

Glándulas de la piel

Dos tipos de glándulas, sebáceas y sudoríparas, derivan de la epidermis y crecen hacia la dermis. Las glándulas mamarias se desarrollan de modo semejante.

Glándulas sebáceas

La mayor parte de las glándulas sebáceas se desarrollan como yemas laterales de las vainas de las raíces epiteliales de los folículos pilosos (Figura 20-3). Las yemas glandulares crecen hacia el tejido conjuntivo embrionario circundante y se ramifican, formando los rudimentos de varios alvéolos y de sus conductos asociados. Las células centrales de los alvéolos se degradan y dan lugar a una secreción oleosa, **el sebo,** que se libera hacia el folículo piloso y pasa a la superficie de la piel, donde se mezcla con células epidérmicas descamadas y forma el **vermix caseoso.** Las glándulas sebáceas independientes de los folículos pilosos (como en el glande del pene y los labios menores) se desarrollan de forma similar a las yemas de la epidermis.

Glándulas sudoríparas

Las **glándulas sudoríparas ecrinas** se localizan en la piel de casi todo el organismo. Se desarrollan como invaginaciones epidérmicas hacia el mesénquima subyacente (véase Figura 20-3). Conforme se elonga la yema, su

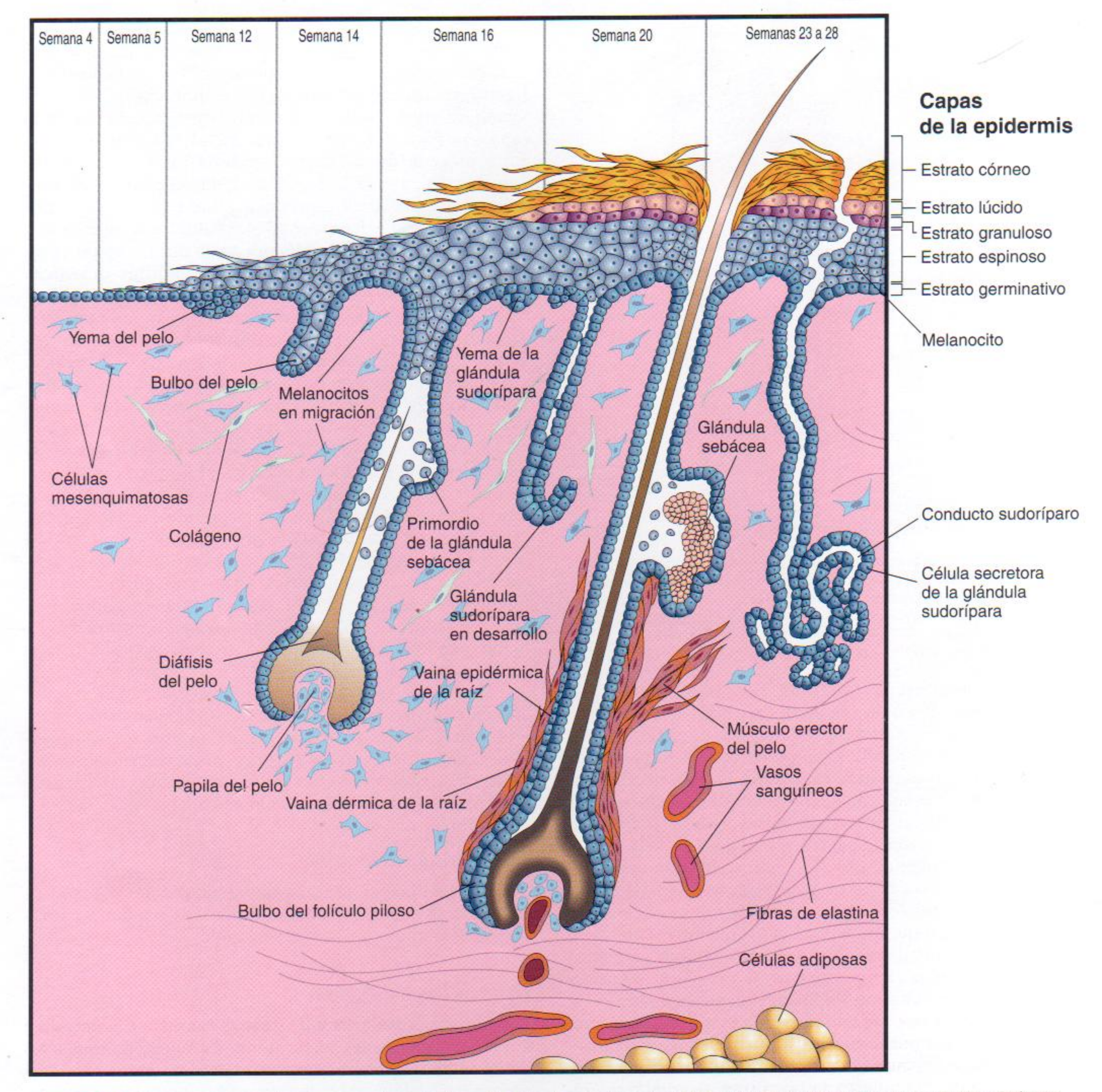


Figura 20 - 3. Figura que muestra las etapas sucesivas del desarrollo del pelo y la glándula sebácea y músculo erector del pelo asociados. Obsérvese que la glándula sebácea se desarrolla como una evaginación lateral del folículo piloso.

extremo se enrolla para formar el primordio de la parte secretora de la glándula (Figura 20-4*A* a *C*). La fijación epitelial de la glándula en desarrollo a la epidermis constituye el primordio del conducto. Las células centrales de los conductos primitivos degeneran y forman una luz. Las células periféricas de la parte secretora de la glándula se diferencian en **células** mioepiteliales y **secretoras** (véase Figura 20-4*D*). Se cree que las **células mioepiteliales** son células musculares especializadas que colaboran en la expulsión de sudor de las glándulas. Las glándulas sudoríparas ecrinas comienzan a funcionar poco después del nacimiento. La distribución de las grandes **glándulas sudoríparas apocrinas** en humanos se limita fundamentalmente a las regiones axilar, púbica y perineal, así como aréolas y pezones mamarios. Se desarrollan a partir de invaginaciones del estrato germinativo de la epidermis que originan los folículos pilosos. Como consecuencia de ello, los conductos de estas glándulas se abren no hacia la superficie de la piel como las glándulas sudoríparas normales, sino en la parte superior de los folículos pilosos más cerca de las desembocaduras de las glándulas sebáceas. Comienzan a secretar durante la pubertad.

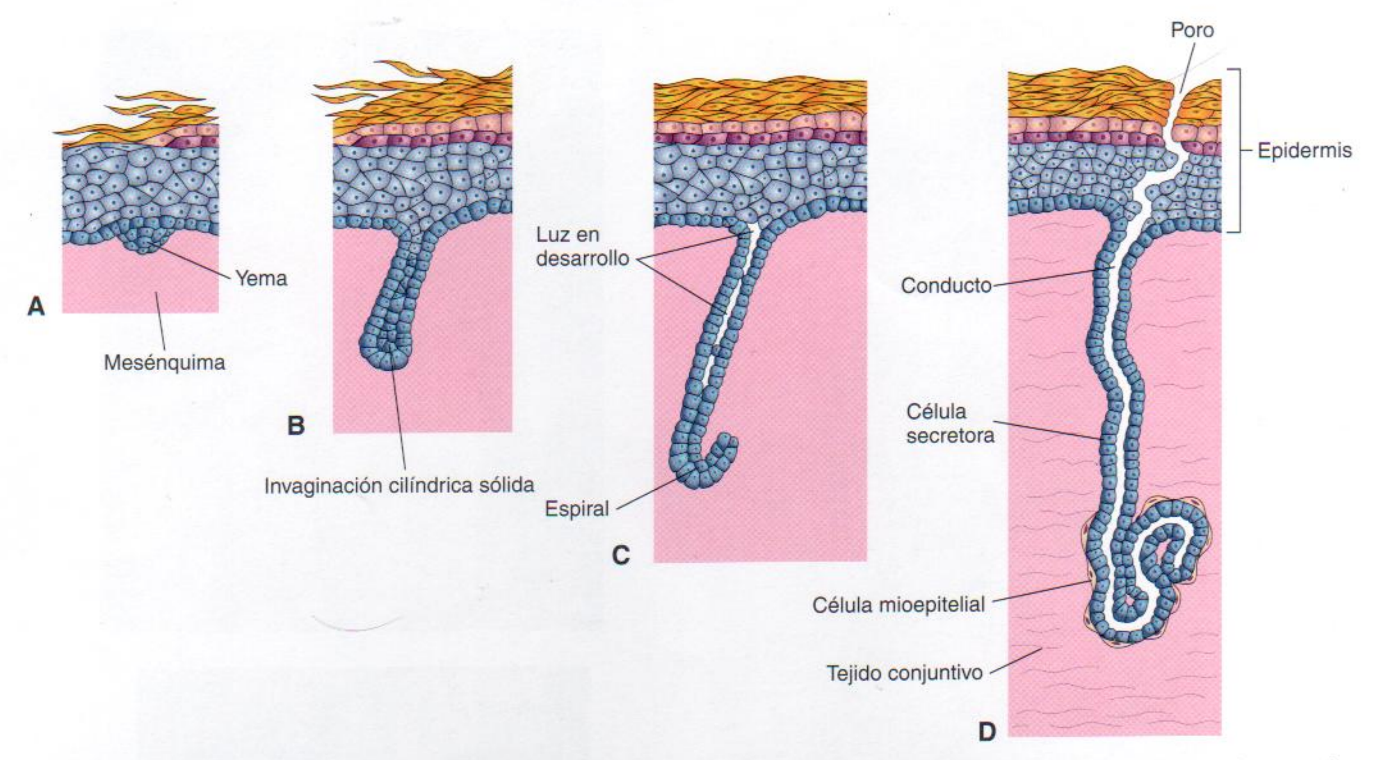


Figura 20 - 4. Diagramas que ilustran etapas sucesivas del desarrollo de la glándula sudorípara. A y *B,* La glándula se desarrolla aproximadamente a las 20 semanas como un crecimiento sólido de células epidérmicas hacia el mesénquima. *C,* Su parte terminal se enrosca y forma el cuerpo de la glándula. Las células centrales degeneran y forman la luz de la glándula. *D,* Las células periféricas se diferencian en células secretoras y mioepiteliales contráctiles.

Desarrollo del pelo

El pelo inicia su desarrollo en el período fetal (semanas novena a duodécima), pero no se reconoce con facilidad hasta alrededor de la semana 23 (Figura 20-3). El pelo se aprecia por primera vez en las cejas, labio superior y barbilla. Un folículo piloso aparece como una proliferación del estrato germinativo de la epidermis y se extiende hacia la dermis subyacente (véase Figura 20-3). La yema del pelo adquiere enseguida forma de bastón y forma un **bulbo piloso.** Las células epiteliales de este bulbo constituyen la **matriz germinal** que posteriormente producirá el pelo. El bulbo piloso (primordio de la raíz del pelo) se invagina poco después por invasión de una pequeña **papila pilosa** mesenquimal (véanse Figuras 20-3 y 20-5). Las células periféricas del folículo piloso en desarrollo forman la **vaina epitelial de la raíz,** mientras que las células mesenquimales circundantes se diferencian en la **vaina dérmica de la raíz.** Conforme proliferan, las células de la matriz germinal son empujadas hacia la superficie, donde se queratinizan y forman la **diáfisis del pelo.** El pelo crece a través de la epidermis de las cejas y labio superior hacia finales de la semana duodécima.

El primer pelo en aparecer, denominado **lanugo** (pelo sedoso), es fino, suave y de pigmentación leve. El lanugo comienza a desarrollarse hacia el final de la semana duodécima y es abundante entre las semanas 17 y 20. Este pelo ayuda a conservar el vermix caseoso en la piel. Durante el período perinatal, el lanugo es sustituido por pelo más grueso que perdura en la mayor parte del cuerpo, con excepción de las regiones axilar y púbica, en las que es sustituido en la pubertad por pelo terminal aún más grueso. En los varones aparece también pelo grueso similar en la cara y, con frecuencia, en el tórax. Los **melanoblastos** migran hacia los bulbos pilosos y se diferencian en **melanocitos.** La melanina producida por ellos se transfiere a las células formadoras de pelo de la matriz germinal varias semanas antes del nacimiento. Los distintos colores del pelo dependen del contenido relativo de melanina. El **músculo erector del pelo,** un pequeño haz de fibras musculares lisas, se diferencia a partir del mesénquima que circunda al folículo piloso y se une a la vaina dérmica de la raíz de dichos folículos y a la capa papilar de la dermis (véase Figura 20-3). Las contracciones de los músculos erectores deprimen la piel sobre su zona de inserción y elevan la piel alrededor de las diáfisis del pelo, formando una fina «carne de gallina» en la superficie de la piel. El desarrollo de estos músculos es escaso en la axila y en ciertas partes de la cara. Asimismo, el pelo que forma las cejas y los cilios que constituyen las pestañas carecen de músculos erectores.

Trastornos de la queratinización

La **ictiosis** (Gr. *ichthys,* pez) es un término general que se aplica a un grupo de trastornos asociados con un exceso de queratinización (Figura 20-6*B*). La piel es seca y se descama como un pescado y se puede afectar toda la superficie corporal. Un **feto arlequín** es consecuencia de un trastorno poco frecuente de la queratinización que se hereda en forma de rasgo autosómico recesivo. La piel presenta un notable engrosamiento, tiene unos pliegues marcados y se agrieta. Los lactantes afectados tienen un aspecto grotesco y la mayoría muere durante la primera semana de vida. Un **feto en colodión** se refiere a un niño cubierto por una membrana gruesa y tensa semejante al colodión. Esta membrana se agrieta con los primeros esfuerzos respiratorios y comienza a



Figura 20 - 5. Microfotografía óptica de un corte longitudinal de un folículo piloso con su raíz y papila (×132). (Tomado de Gartner LP, Hiatt JL: *Color Textbook of Histology*, 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2001.)

desprenderse en grandes láminas. Pueden ser necesarias varias semanas para que se desprenda por completo, y en ocasiones deja una piel de aspecto normal. La **ictiosis laminar** es un trastorno autosómico recesivo. El recién nacido afectado por esta patología puede tener primero el aspecto de un feto en colodión, pero la descamación persiste. El crecimiento de pelo puede estar afectado y el desarrollo de las glándulas sudoríparas, dificultado. Los niños con este trastorno sufren intensamente en climas cálidos por su incapacidad de producir sudor.

Displasia ectodérmica congénita

Este trastorno agrupa a una serie de trastornos hereditarios poco comunes que afectan a tejidos de origen ectodérmico. Se observa ausencia total o parcial de la dentición. Con frecuencia, el pelo, uñas y piel también están gravemente afectados.

Síndrome de ectrodactilia-displasia ectodérmica-hendidura

El síndrome de ectrodactilia-displasia ectodérmica-hendidura (EDH) constituye un trastorno congénito de la piel que se hereda como rasgo autosómico dominante. Afecta tanto a tejidos ectodérmicos como mesodérmicos y cursa con una

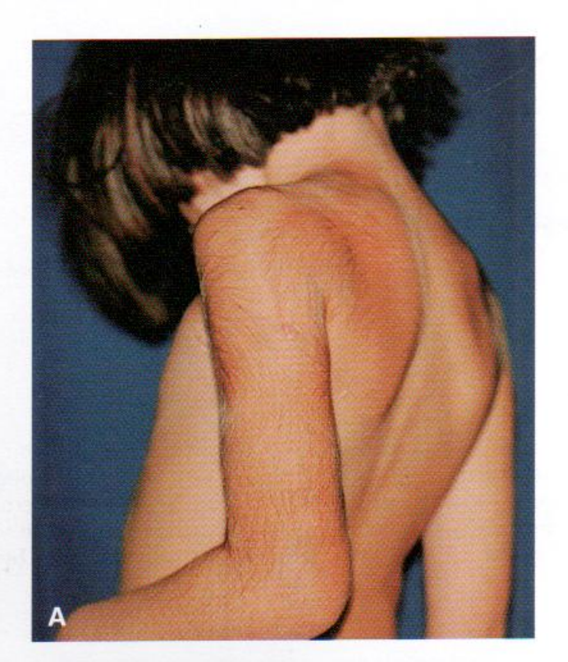




Figura 20 - 6. *A,* Fotografía de un niño con hipertricosis congénita e hiperpigmentación. Obsérvese el exceso de vello de los hombros y la espalda. (Cortesía del Dr. Mario Joao Branco Ferreira, Servico de Dermatologia, Hospital de Desterro, Lisboa, Portugal.) *B,* Fotografía de un paciente que muestra una intensa queratinización de la piel (ictiosis) desde su nacimiento. (Cortesía del Dr. Joao Carlos Fernandes Rodrigues, Servico de Dermatologia, Hospital de Desterro, Lisboa, Portugal.)

displasia ectodérmica asociada a hipopigmentación de piel y cabello, cabello y cejas escasas, ausencia de pestañas, distrofia ungueal, hipodontia y microdontia, **ectrodactilia** y **paladar hendido** y **labio leporino.**

Angiomas de la piel

Estas anomalías vasculares representan defectos del desarrollo en los que persisten algunos vasos sanguíneos o linfáticos primitivos transitorios o sobrantes. Estas anomalías se deno-

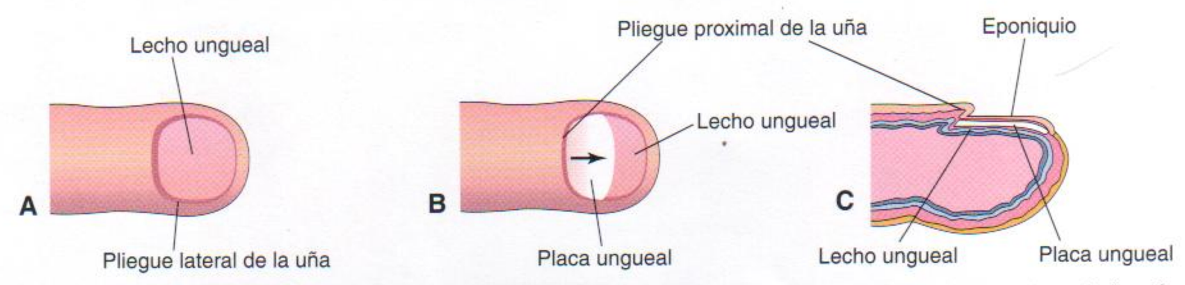


Figura 20 - 7. Diagramas que representan etapas sucesivas del desarrollo de la uña de un dedo de la mano. *A,* La primera indicación de la uña es un engrosamiento de la epidermis, el lecho ungueal, en la punta del dedo. *B,* Conforme se desarrolla, la placa ungueal crece con lentitud hacia la punta del dedo. *C,* La uña del dedo de la mano llega al extremo del dedo hacia la semana 32.

minan **angiomas,** aunque quizás no constituyan tumores verdaderos. Los compuestos por vasos sanguíneos pueden ser principalmente arteriales, venosos o cavernosos, pero con frecuencia son mixtos. Los angiomas compuestos de vasos linfáticos se conocen como linfangiomas quísticos o **higromas quísticos** (véase Capítulo 14). Los angiomas verdaderos son tumores benignos de células endoteliales compuestos habitualmente por cordones sólidos o huecos; los cordones huecos contienen sangre. Se emplean varios términos para describir las anomalías de tipo angioma («marcas de nacimiento»). El **nevo flameo** denota una mancha tipo llama aplanada de color rosa o rojo que suele aparecer en la superficie posterior del cuello. Una mancha o **hemangioma** en vino de Oporto es un angioma mayor y más oscuro que el *nevo flameo* y casi siempre se halla en las partes anteriores o laterales de la cara o el cuello. Está bien delimitado cuando se encuentra cerca del plano medio, mientras que el angioma común (mancha rosada-rojiza) puede atravesar este plano. A veces, una mancha de vino de Oporto en el área de distribución del nervio trigémino se asocia a un tipo similar de angioma de las meninges del cerebro **(síndrome de Sturge-Weber).** El hemangioma es una de las neoplasias más comunes en lactantes y niños.

Albinismo

En el *albinismo generalizado,* un carácter autosómico recesivo, la piel, el cabello y la retina carecen de pigmento; no obstante, el iris suele presentar cierta pigmentación. El albinismo se produce cuando los melanocitos no son capaces de producir melanina por ausencia de la enzima tirosinasa. En el *albinismo localizado* o **pielbaldismo,** un rasgo autosómico dominante, existe ausencia de melanina en zonas parcheadas de la piel o el cabello.

Ausencia de la piel

En casos poco frecuentes no se forman pequeñas áreas de la piel, que tienen el aspecto de úlceras. Estas zonas suelen curar por cicatrización a no ser que se realice un injerto de piel. La ausencia de zonas de piel es más común en el cuero cabelludo.

Alopecia

La ausencia o pérdida de cabello del cuero cabelludo puede ocurrir de forma aislada o bien asociada a otras anomalías de la piel y sus derivados. La **alopecia congénita** puede ser consecuencia de la falta de desarrollo de los folículos pilosos o bien de la producción de cabello de mala calidad por dichos folículos.

Hipertricosis

El exceso de pelo se debe al desarrollo de folículos pilosos supernumerarios o a la persistencia de pelos que suelen desaparecer durante el período perinatal. Puede ser localizada (p. ej., en los hombros y espalda) o difusa (véase Figura 20-6*A*). La hipertricosis localizada se suele asociar a la espina bífida oculta.

Pelo retorcido

En este trastorno familiar, el cabello está retorcido y doblado (L. *tortus,* retorcido). Otras anomalías ectodérmicas (como uñas retorcidas) pueden estar asociadas a esta patología. El pelo retorcido se suele reconocer por primera vez hacia los dos o tres años de edad.

Desarrollo de las uñas

El desarrollo de las uñas de los dedos de las manos y de los pies se inicia en los extremos de los mismos hacia la semana décima (Figura 20-7). El desarrollo de los dedos de las manos precede al de los de los pies en unas cuatro semanas (véase Capítulo 6). Los primordios de las uñas aparecen como áreas engrosadas o zonas de epidermis en el extremo de cada dedo. Posteriormente, estos **lechos ungueales** migran hacia la superficie dorsal, arrastrando su inervación de la superficie ventral. Los lechos ungueales están rodeados lateral y proximalmente por pliegues de epidermis, los **pliegues ungueales.** Las células del pliegue ungueal proximal crecen sobre el lecho ungueal y se queratinizan para formar la **placa ungueal** (véase Figura 20-7*B*). Al principio, la uña en desarrollo se encuentra recubierta de capas superficiales de epidermis, el **eponiquio,** que degenera más tarde y expone la uña, salvo en su base, donde se mantiene como la **cutícula.** La piel situada bajo el borde libre de la uña es el **hiponiquio.** Las uñas de los dedos de las manos alcanzan sus extremos alrededor de la semana 32, mientras que las de los pies llegan a las puntas hacia la semana 36. Las uñas que no han llegado a los extremos de los dedos al nacer son un signo de prematuridad.

Anoniquia congénita

La ausencia de uñas al nacer es muy poco frecuente. La anoniquia se debe a la ausencia de formación de los lechos ungueales o bien de la falta de formación de los pliegues ungueales proximales para originar las placas ungueales. Esta anomalía es permanente y se puede asociar a la ausencia congénita o al desarrollo muy débil del pelo, así como a

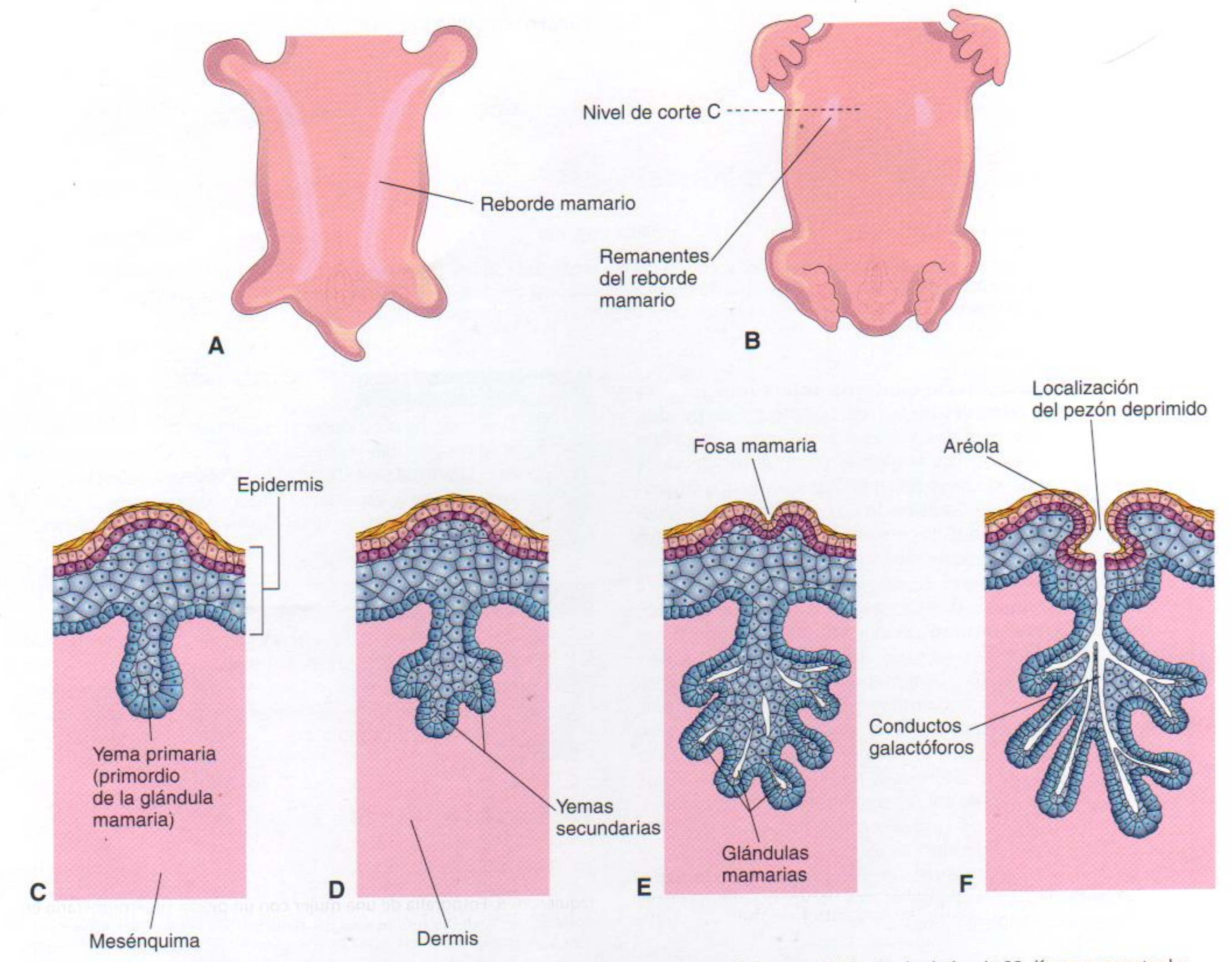


Figura 20 - 8. Dibujos que ilustran el desarrollo de las glándulas mamarias. *A,* Vista ventral de un embrión de alrededor de 28 días que muestra los rebordes mamarios. *B,* Vista similar a las seis semanas que muestra los restos de estos rebordes. *C,* Corte transversal de un reborde mamario en el lugar de una glándula mamaria en desarrollo. *D, E* y *F,* Cortes semejantes que muestran etapas sucesivas del desarrollo mamario entre la semana duodécima y el nacimiento.

anomalías dentales. La anoniquia puede estar limitada a una o más uñas de los dedos de las manos o pies.

Uñas deformadas

Este trastorno se produce ocasionalmente y podría constituir una manifestación de alguna patología cutánea generalizada o enfermedad sistémica. Hay varias enfermedades congénitas con anomalías de las uñas.

Desarrollo de las glándulas mamarias

Las glándulas mamarias constituyen un tipo modificado y muy especializado de glándula sudorípara. Las **yemas mamarias** comienzan su desarrollo a lo largo de la sexta semana en forma de proyecciones sólidas de la epidermis hacia el mesénquima subyacente (Figura 20-8*C*). Estos cambios se producen como respuesta a una influencia inductora del mesénquima. Las yemas mamarias se desarrollan como crecimientos endofíticos a partir de las **crestas mamarias** (pliegues) engrosadas, cordones engrosados de ectodermo que se extienden desde las regiones axilares hasta las ungueales (véase Figura 20-8*A* y *B*). Las crestas mamarias aparecen durante la cuarta semana, pero tan sólo suelen perdurar en humanos en la zona pectoral, donde se desarrollan las mamas (Figura 20-8*B*). Pronto cada yema primaria da lugar a varias yemas mamarias secundarias que se transforman en los **conductos galactóforos** y en sus ramificaciones (véase Figura 20-8*D* y *E*). La canalización de estos conductos es inducida por las hormonas sexuales placentarias que se introducen en la circulación fetal. Este proceso continúa hasta finales de la gestación y, al llegar a término, se han formado entre 15 y 20 conductos galactóforos. El tejido conjuntivo fibroso y el tejido adiposo de la glándula mamaria proceden del mesénquima circundante.

A lo largo de la fase tardía del período fetal, la epidermis del lugar de origen de la glándula mamaria se deprime y forma una **fosa mamaria** somera (véase Figura 20-8*E*). Los pezones están mal desarrollados y deprimidos en los recién nacidos. Poco después del nacimiento, los **pezones**

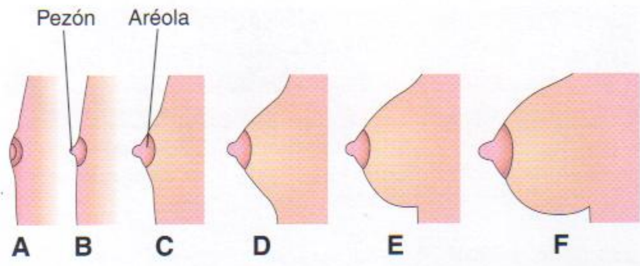


Figura 20 - 9. Esquemas que indican etapas sucesivas del desarrollo posnatal de la mama. *A,* Recién nacida. *B,* Niña. *C,* Inicio de la pubertad. *D,* Pubertad tardía. *E,* Adulta joven. *F,* Mujer embarazada. Obsérvese que el pezón se invierte al nacer *(A).* Habitualmente se eleva durante la niñez para formar el pezón normal. La ausencia de este proceso da lugar a un pezón invertido. En la pubertad (12 a 15 años de edad), las mamas aumentan de tamaño debido al desarrollo de las glándulas mamarias y el mayor depósito de grasa.

suelen surgir de las fosas mamarias por la proliferación del tejido conjuntivo circundante de la **aréola,** el área circular de piel que rodea el pezón. Las fibras de músculo liso de ambas estructuras se diferencian a partir de células mesenquimales circundantes. Las glándulas mamarias rudimentarias de los varones y las mujeres recién nacidas son idénticas y a menudo presentan un tamaño mayor. Es posible que se produzca cierta secreción, denominada con frecuencia **«leche de brujas».** Estos cambios transitorios son producidos por las hormonas maternas que pasan a través de la membrana placentaria hacia la circulación fetal.

Tan sólo los conductos galactóforos principales se han formado al nacer y las glándulas mamarias se mantienen poco desarrolladas hasta la pubertad. Las glándulas mamarias se desarrollan de modo semejante y poseen una estructura similar en ambos sexos. En mujeres, las mamas aumentan de tamaño con rapidez durante la pubertad (Figura 20-9), principalmente debido al desarrollo de las glándulas mamarias y la acumulación de la grasa asociada a ellas. El crecimiento del sistema de conductos también se debe a la elevación de las concentraciones de estrógenos circulantes. Los progestágenos, la prolactina, los corticoides y la somatotropina también intervienen en este desarrollo. Cuando se produce un embarazo, las glándulas mamarias completan su desarrollo por el aumento de las concentraciones de estrógenos y el incremento mantenido de las concentraciones de progesterona. Los conductos intralobulillares sufren un rápido desarrollo y forman yemas que se convierten en alvéolos. Las mamas adquieren una forma esférica (véase Figura 20-8*D*), fundamentalmente como consecuencia de la acumulación de grasa. El desarrollo completo tiene lugar alrededor de los 20 años de edad (véase Figura 20-9*E*).

Ginecomastia

Normalmente, las glándulas mamarias rudimentarias de los varones no sufren ningún desarrollo posnatal. La ginecomastia (Gr. *gyne,* mujer + *mastos,* mama) se refiere al desarrollo excesivo del tejido mamario masculino. Se produce en la mayoría de los varones recién nacidos por estimulación del tejido glandular por parte de hormonas sexuales maternas. Este efecto desaparece en el transcurso de unas semanas. Hacia la mitad de la pubertad, alrededor de dos terceras partes de los chicos presentan grados diversos de hiperplasia mamaria. La hiperplasia subalveolar puede perdurar entre unos meses y dos años. En los niños que presentan ginecomastia se detecta una disminución de la relación de testosterona y estradiol. Alrededor del 80% de los varones con síndrome de Klinefelter tiene ginecomastia (véase Capítulo 8).





Figura 20 - 10. *A,* Una niña con un pezón adicional en el lado izquierdo. *B,* Fotografía de una mujer con un pezón supernumerario en la derecha *(flecha)* y una mama supernumeraria pequeña debajo de la izquierda normal. (*A,* Cortesía del Dr. A. E. Chudley, Section of Genetics and Metabolism, Departament of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital and University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá. *B,* Tomado de Haagensen CD: *Diseases of the Breast,* 3.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1986.)

Ausencia de pezones (atelia) y de mamas (amastia)

Estas anomalías congénitas poco frecuentes pueden ser bilaterales o unilaterales. Son consecuencia de un fallo del desarrollo o de la desaparición de las crestas mamarias. Estos trastornos también pueden ser debidos a la ausencia de formación de la glándula mamaria. La hipoplasia mamaria es más frecuente y a menudo se asocia con agenesia gonadal y síndrome de Turner (véase Capítulo 8).

Aplasia mamaria

El tamaño de las mamas de una mujer pospúber suelen ser ligeramente diferente. Las diferencias notables se consideran

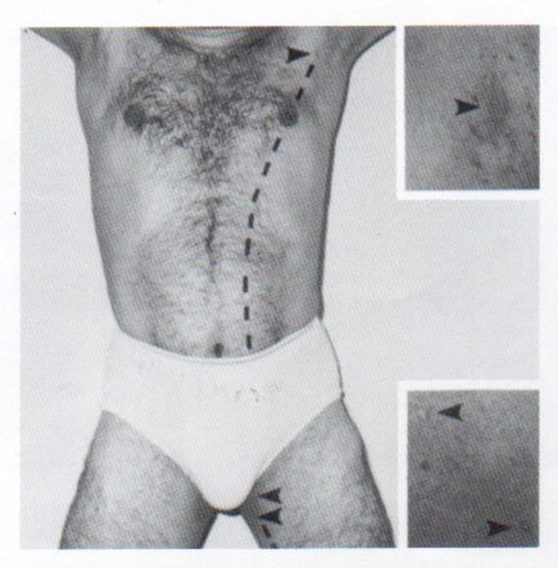


Figura 20 - 11. Fotografía de un varón con pezones en las regiones axilares y el muslo. Las fotografías pequeñas son amplificaciones de los pezones de la izquierda *(flecha)*. La línea de puntos indica la posición original de las crestas mamarias izquierdas, a lo largo de las cuales se han desarrollado los pezones adicionales. (Cortesía del Dr. Kunwar Bhatnagar, Professor of Anatomy, School of Medicine, University of Louisville, Louisville, Kentucky, EE.UU.)

Tabla 20-1. **Orden y época habitual de erupción de los dientes y edad de desprendimiento de los dientes deciduos**

Diente	Edad habitual de erupción	Edad de desprendimiento
Deciduos		
Incisivo medial	6-8 meses	6-7 años
Incisivo lateral	8-10 meses	7-8 años
Canino	16-20 meses	10-12 años
Primer premolar	12-16 meses	9-11 años
Segundo molar	20-24 meses	10-12 años
*Permanentes**		
Incisivo medial	7-8 años	
Incisivo lateral	8-9 años	
Canino	10-12 años	
Primer molar	10-11 años	
Segundo premolar	11-12 años	
Primer molar	6-7 años	
Segundo molar	12 años	
Tercer molar	13-25 años	

Modificado por Moore KL, Dalley AF: *Clinically Oriented Anatomy*, 4.ª ed. Baltimore (EE.UU.), Williams & Wilkins, 1999.
* Los dientes permanentes no se desprenden. Si no se cuidan de forma adecuada o se presenta alguna patología gingival, es posible que sea preciso extraerlos.

anomalías, ya que ambas glándulas están expuestas a las mismas hormonas durante la pubertad. A menudo, en estos casos existe un desarrollo muscular rudimentario asociado, generalmente del pectoral mayor (véase Capítulo 16).

Mamas y pezones supernumerarios

En alrededor del 1% de la población femenina aparece una mama **(polimastia)** o pezón **(politelia)** adicional (Figura 20-10) y se trata de un trastorno hereditario. La mama o pezón adicional se suele desarrollar inmediatamente debajo de la mama normal. Los **pezones supernumerarios** son también relativamente frecuentes en varones; con frecuencia se confunden con lunares (Figura 20-11). La mama o pezón adicional se desarrolla, por lo general, debajo de la mama normal. Con menor frecuencia, las mamas o pezones supernumerarios aparecen en las regiones axilar o abdominal de las mujeres. En estas posiciones, se originan a partir de yemas mamarias adicionales que se desarrollan a lo largo de las crestas mamarias. Habitualmente se hacen evidentes en mujeres cuando se produce el embarazo. Alrededor de una tercera parte de las personas afectadas posee dos pezones o mamas adicionales. El tejido mamario supernumerario se localiza con escasa frecuencia en una zona distinta del trayecto de las crestas mamarias. Probablemente se desarrolla a partir de tejido desplazado de dichas crestas.

Pezones invertidos

En algunas ocasiones, los pezones no se elevan por encima de la superficie de la piel, es decir, permanecen en una posición idéntica a la del recién nacido (véanse Figuras 20-8F

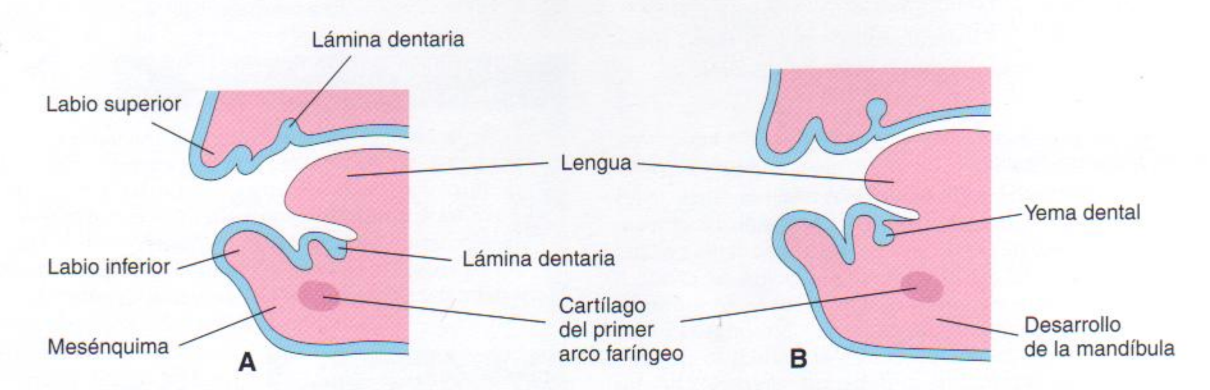


Figura 20 - 12. Dibujos esquemáticos de cortes sagitales a través de mandíbulas en desarrollo que ilustran la formación inicial de los dientes. *A,* A comienzos de la sexta semana; se muestran las láminas dentarias. *B,* Hacia el final de la sexta semana se señalan las yemas dentarias que surgen de las láminas dentarias.

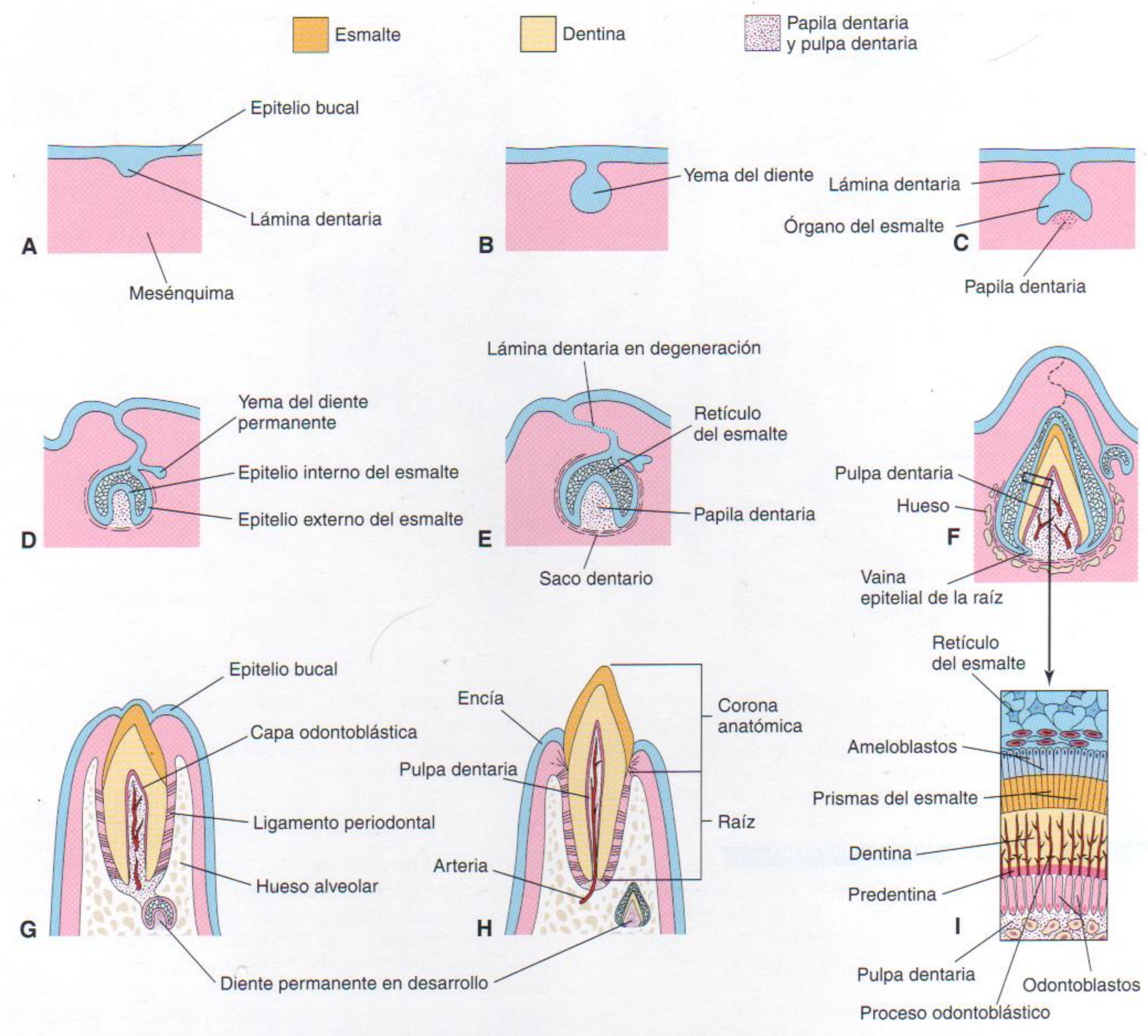


Figura 20 - 13. Dibujos esquemáticos de cortes sagitales que muestran las etapas sucesivas del desarrollo y erupción de un diente incisivo. *A,* Seis semanas; se muestra la lámina dentaria. *B,* Siete semanas; se muestra la formación de la yema dentaria a partir de la lámina dentaria. *C,* Ocho semanas; se señala la etapa de caperuza del desarrollo del diente. *D,* 10 semanas; etapa temprana de campana de un diente deciduo y la etapa de yema de un diente permanente en desarrollo. *E,* 14 semanas; etapa avanzada de campana del desarrollo del diente. Obsérvese que la conexión (lámina dentaria) del diente con el epitelio bucal se encuentra en proceso de degeneración. *F,* 28 semanas; se señalan las capas de esmalte y dentina. *G,* Seis meses después del nacimiento; se muestra el comienzo de la erupción dental. *H,* 18 meses después del nacimiento; se representa un diente deciduo incisivo que ha brotado totalmente. El diente incisivo permanente tiene ahora una corona bien desarrollada. *I,* Corte a través de un diente en desarrollo que muestra los ameloblastos (productores de esmalte) y los odontoblastos (productores de dentina).

y 20-9A). Los pezones invertidos pueden dificultar la lactancia; sin embargo, se puede realizar un ejercicio especial para preparar el pezón para alimentar a un lactante.

Desarrollo de los dientes

Normalmente se desarrollan dos grupos de dientes: los dientes primarios o **dientes deciduos** y los dientes secundarios o **dientes permanentes.** Los dientes se desarrollan a partir de:

- el ectodermo bucal
- el mesodermo
- las células de la cresta neural

El esmalte deriva del ectodermo de la cavidad bucal; los tejidos restantes se diferencian a partir del mesénquima circundante derivado del mesodermo de las **células de la cresta neural.** Los indicios experimentales sugieren que las células de la cresta neural reciben información morfogenética antes o poco después de migrar desde la **cresta neural.** A medida que el maxilar inferior y el superior crecen para acomodar los dientes en desarrollo, cambia la forma de la cara. La **odontogenia** (desarrollo de los dientes) comienza por la influencia inductora del

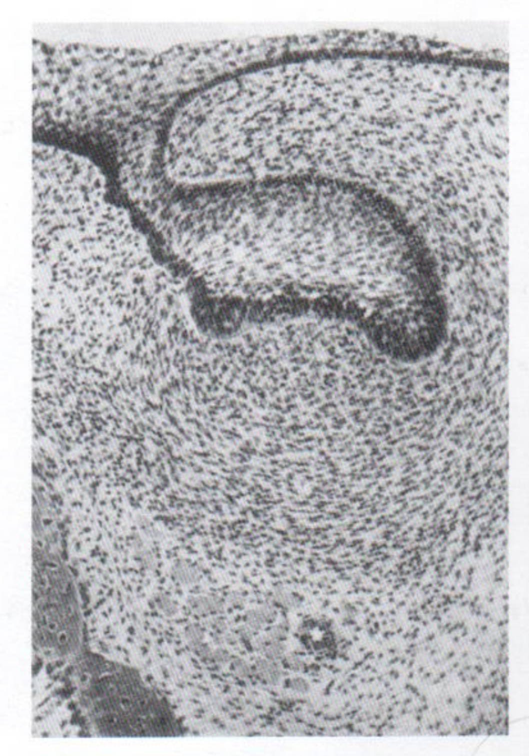




Figura 20 - 14. *Izquierda:* Microfotografía de un diente en desarrollo en la etapa de caperuza que muestra el órgano del esmalte unido a la mucosa bucal a través de la lámina dental (×100). *Derecha:* Microfotografía de un diente en desarrollo en la etapa de campana tardía con ameloblastos (epitelio interno del esmalte [A]) diferenciados y en contacto con odontoblastos (O). (Tomado de Leeson CR, Leeson TS: *Histology,* 5.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1985.)

mesénquima de la cresta neural sobre el ectodermo suprayacente. El desarrollo de los dientes es un proceso continuo; sin embargo, habitualmente se divide en etapas con fines descriptivos según la aparición de los dientes en desarrollo. No todos los dientes inician su desarrollo al mismo tiempo. Las primeras yemas dentarias aparecen en la región mandibular anterior; posteriormente, el desarrollo de los dientes se produce en la región maxilar anterior y, a continuación, avanza en sentido posterior en ambos maxilares. El desarrollo de los dientes continúa durante varios años tras el nacimiento (Tabla 20-1). La primera indicación del desarrollo de los dientes se registra a principios de la sexta semana como un engrosamiento del epitelio oral, un derivado del ectodermo de superficie. Estas bandas en forma de U, las **láminas dentales,** siguen las curvas de los maxilares (Figuras 20-12*A* y 20-13*A*).

Etapa de yema del desarrollo de los dientes

Cada lámina dental desarrolla diez centros de proliferación a partir de los cuales crecen unas tumefacciones o **yemas dentarias** hacia el mesénquima subyacente (véanse Figuras 20-12*B* y 20-13*B*). Estas yemas dentarias se convierten en los primeros dientes o **dientes deciduos,** que recibieron este nombre porque se desprenden durante la niñez (véase Tabla 20-1). Existen diez yemas dentales en cada maxilar, cada una de las cuales corresponde a un diente deciduo. Las yemas dentarias de los **dientes permanentes** que tienen predecesores deciduos comienzan a aparecer alrededor de la décima semana a partir de continuaciones profundas de las láminas dentales (véase Figura 20-13*D*). Se desarrollan en sentido lingual (hacia la lengua) respecto de las **yemas dentales deciduas.** Los molares permanentes que carecen de predecesores deciduos se desarrollan como yemas de las extensiones posteriores de las láminas dentarias. Las yemas dentarias de los dientes permanentes aparecen en momentos distintos, en su mayoría durante el período fetal. Las yemas correspondientes al segundo y tercer molares permanentes lo hacen después del nacimiento.

Etapa de caperuza del desarrollo de los dientes

A medida que cada yema dental es invaginada por el mesénquima, el primordio de la papila dental, la yema adquiere forma de caperuza (véase Figura 20-14). La parte ectodérmica del diente en desarrollo, el **órgano del esmalte** (órgano dental), produce finalmente esmalte. La parte interna de cada diente en forma de caperuza, la **papila dentaria,** constituye el primordio de la pulpa dental. En conjunto, la papila dentaria y el órgano del esmalte forman el **germen del diente.** La capa celular externa del órgano del esmalte es el **epitelio externo del esmalte** y la capa celular interna que reviste la «caperuza» representa el **epitelio interno del esmalte** (véase Figura 20-13*D*). El núcleo central de células en disposición laxa entre las capas del epitelio del esmalte es el **retículo (estrellado) del esmalte.** A medida que se desarrollan el órgano del esmalte y la papila dentaria, el mesénquima que rodea al diente en desarrollo se condensa para formar el **saco dentario,** una estructura capsular vascularizada (véase Figura 20-13*E*). El saco dentario es el primordio del cemento y del ligamento periodontal. El **cemento** (L. *cementum*) es el tejido conjuntivo rígido semejante a hueso que recubre la raíz del diente. El **ligamento periodontal** es el tejido conjuntivo fibroso que rodea a la raíz y la ancla al hueso alveolar (véase Figura 20-13*G*).

Etapa de campana del desarrollo de los dientes

A medida que se diferencia el órgano del esmalte, el diente en desarrollo adquiere la forma de una campana (véanse

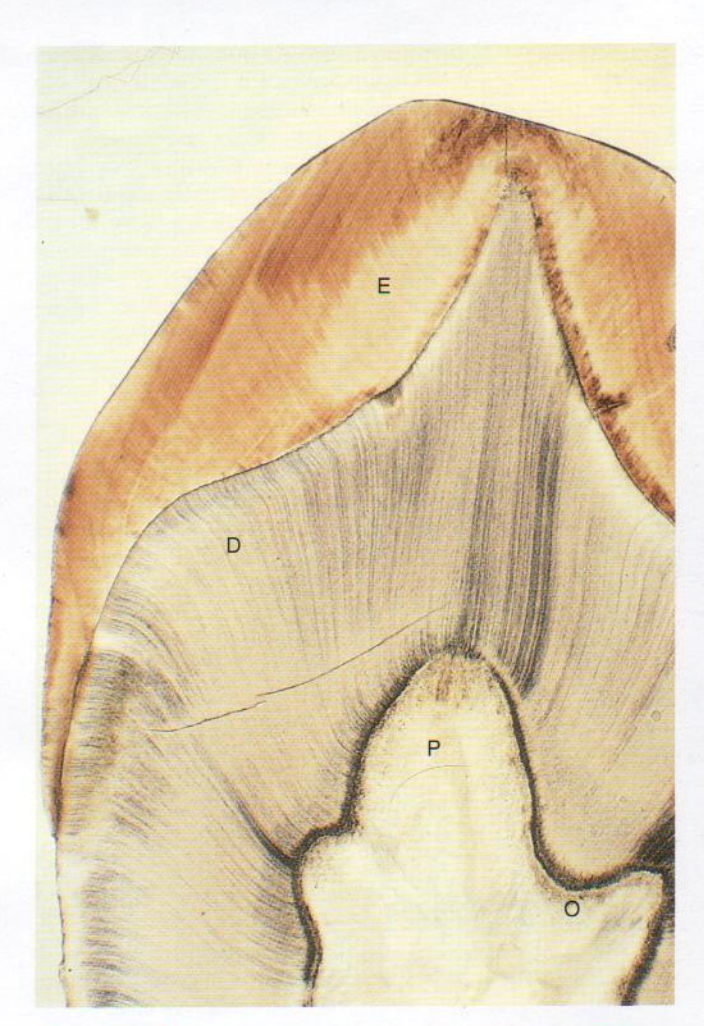


Figura 20 - 15. Microfotografía de la corona y el cuello de un diente (×17). Obsérvese el esmalte (E), la dentina (D), la pulpa dentaria (P) y los odontoblastos (O). (Tomado de Gartner LP, Hiatt JL: *Color Textbook of Histology,* 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2001.)

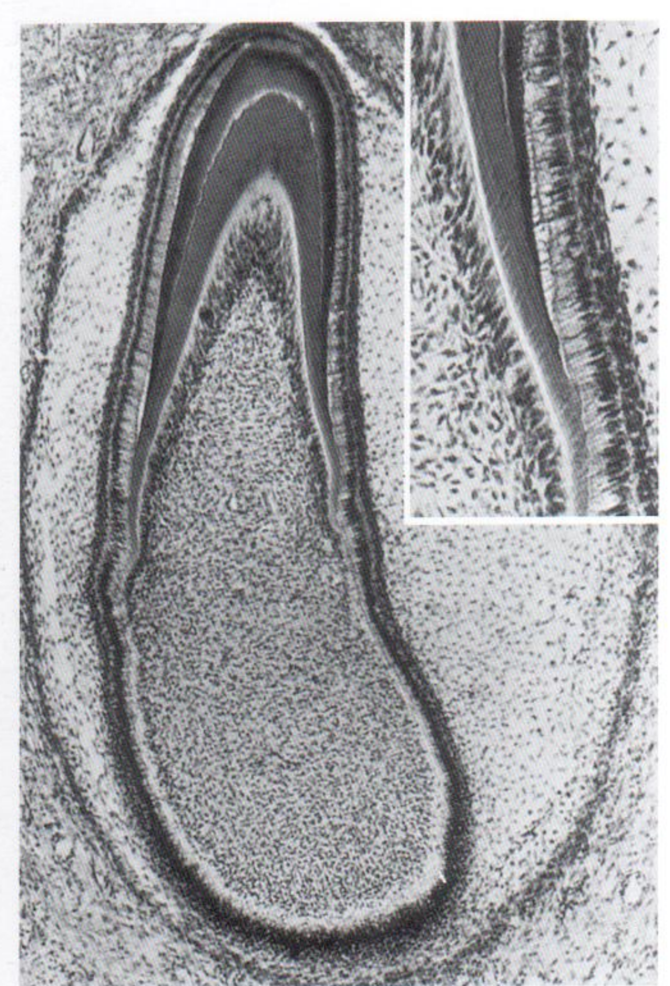


Figura 20 - 16. Microfotografía de un diente en desarrollo en una etapa muy avanzada de formación de la corona. Se observan el esmalte y la dentina con una delgada capa de predentina en relación con los odontoblastos (×75). Fotografía superior derecha: amplificación de parte del diente que señala, de izquierda a derecha, pulpa, odontoblastos, predentina, dentina, esmalte (negro), ameloblastos, estrato intermedio y retículo del esmalte (×175). (Tomado de Leeson CR, Leeson TS, Paparo AA: *Text/Atlas of Histology.* Filadelfia, WB Saunders, 1988.)

Figuras 20-13*D* y *E* y 20-14). Las células mesenquimales de la papila dental situadas junto al epitelio interno del esmalte dan lugar a **odontoblastos,** los cuales producen **predentina** y la depositan junto al epitelio. Posteriormente, la predentina se calcifica y convierte en **dentina.** Conforme se engruesa esta sustancia, los odontoblastos regresan hacia el centro de la papila dental; no obstante, sus prolongaciones citoplásmicas digitiformes, **las prolongaciones odontoblásticas** o de Tomes, permanecen incluidas en la dentina (véase Figura 20-13*F* e *I*). El esmalte amarillento es el segundo tejido más duro del cuerpo. Recubre y protege a la frágil dentina, el tejido más duro del organismo, frente a una rotura (Figura 20-15).

Las células del epitelio interno del esmalte se diferencian en **ameloblastos,** los cuales producen esmalte en forma de prismas (rodillos) sobre la dentina. A medida que el **esmalte** crece, los ameloblastos retroceden hacia su epitelio externo. La formación de esmalte y de dentina comienza en la cúspide (punta) del diente y avanza hacia la futura raíz. La **raíz del diente** inicia su desarrollo cuando la formación de dentina y de esmalte está avanzada (Figura 20-16). El epitelio interno y externo del esmalte se unen en la región del cuello del diente, donde forman un pliegue, la **vaina de la raíz epitelial** (véase Figura 20-13*F*). Esta vaina crece hacia el mesénquima e inicia la formación de la raíz. Los odontoblastos adyacentes a la vaina producen dentina, que es continua con la de la corona. Conforme aumenta esta sustancia, la cavidad de la pulpa se reduce a un estrecho **conducto radicular** a través del cual pasan vasos y nervios. Las células internas del saco dentario se diferencian en **cementoblastos,** que producen el cemento (L. *cementum*), confinado a la raíz. El **cemento** se deposita sobre la dentina de la raíz y entra en contacto con el esmalte en el cuello del diente **(unión cemento-esmalte).**

A medida que se desarrollan los dientes y se osifican los maxilares, las células externas del saco dentario participan activamente en la formación del hueso. Cada diente se rodea en poco tiempo de hueso, salvo su corona. El **ligamento periodontal,** un derivado del saco dentario, sostiene al diente en su **alvéolo** (bolsillo óseo) (véase Figura 20-13*G* y *H*). Algunas fibras de este ligamento se encuentran englobadas en el cemento, mientras que otras están incluidas en la pared ósea del alvéolo. El ligamento periodontal se sitúa entre el cemento de la raíz y el alvéolo óseo.

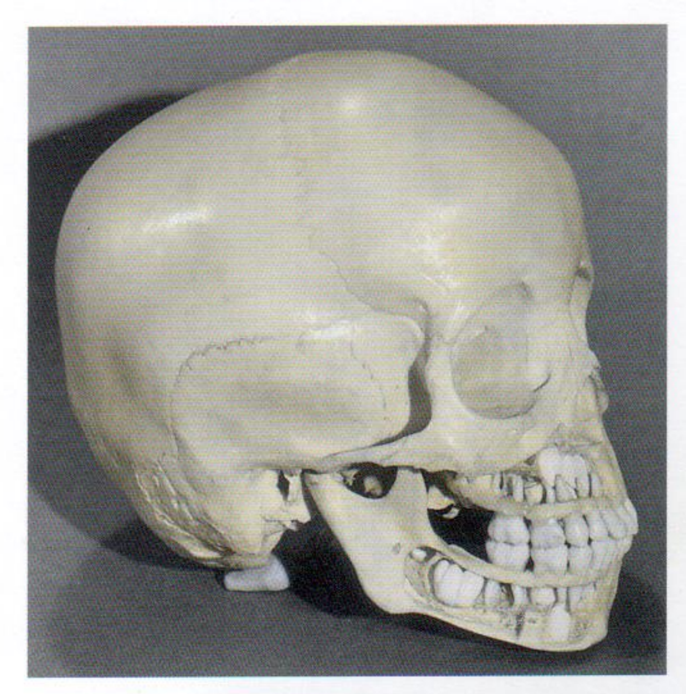


Figura 20 - 17. Fotografía del cráneo de un niño de cuatro años de edad. Se ha retirado el hueso para mostrar la relación de los dientes permanentes en desarrollo con los dientes deciduos que ya habían surgido.

Erupción dental

Conforme se desarrollan, los dientes inician un lento movimiento continuo hacia la cavidad bucal (véase Figura 20-13*G*). Los dientes del maxilar inferior suelen brotar antes que los del maxilar superior, y los de las niñas lo hacen antes que los de los niños. La dentición del niño comprende **20 dientes deciduos.** La dentición adulta completa consta de 32 dientes. A medida que crece la raíz del diente, su corona brota gradualmente a través del epitelio oral. La parte de la mucosa oral que rodea la corona que ha brotado forma la **encía.** Por lo general, la aparición de los dientes deciduos se produce entre seis y 24 meses después del nacimiento (véase Tabla 20-1). Los **incisivos centrales** del maxilar inferior suelen brotar entre seis y ocho meses después del nacimiento, pero en algunos niños el proceso podría no comenzar hasta los 12 ó 13 meses. A pesar de ello, los 20 dientes deciduos suelen estar presentes a finales del segundo año en niños sanos. El retraso de la aparición de todos los dientes puede ser indicativo de una alteración sistémica o nutricional, como hipopituitarismo o hipotiroidismo.

Los **dientes permanentes** se desarrollan igual que los deciduos. A medida que crece un diente permanente, la raíz del diente deciduo correspondiente es resorbida de manera gradual por los **osteoclastos.** Por consiguiente, cuando se desprende el diente deciduo, está formado únicamente por la corona y la parte superior de la raíz. Los dientes permanentes suelen comenzar a brotar durante el sexto año de vida y continúan apareciendo hasta el inicio de la edad adulta (Figura 20-17; véase Tabla 20-1). La forma de la cara se ve afectada por el desarrollo de los senos paranasales y el crecimiento de los maxilares superior e inferior para acomodar a los dientes (véase Capítulo 10). El aumento de profundidad de la cara durante la niñez es consecuencia del alargamiento de las **prolongaciones alveolares** (bolsillos óseos que sostienen los dientes).

Dientes natales

Los dientes natales ya han brotado al nacer (L. *natus,* nacimiento). Por lo general, suele haber dos en la posición de los incisivos mandibulares. Los dientes natales se observan en alrededor de uno de cada 2.000 recién nacidos. Estos dien-

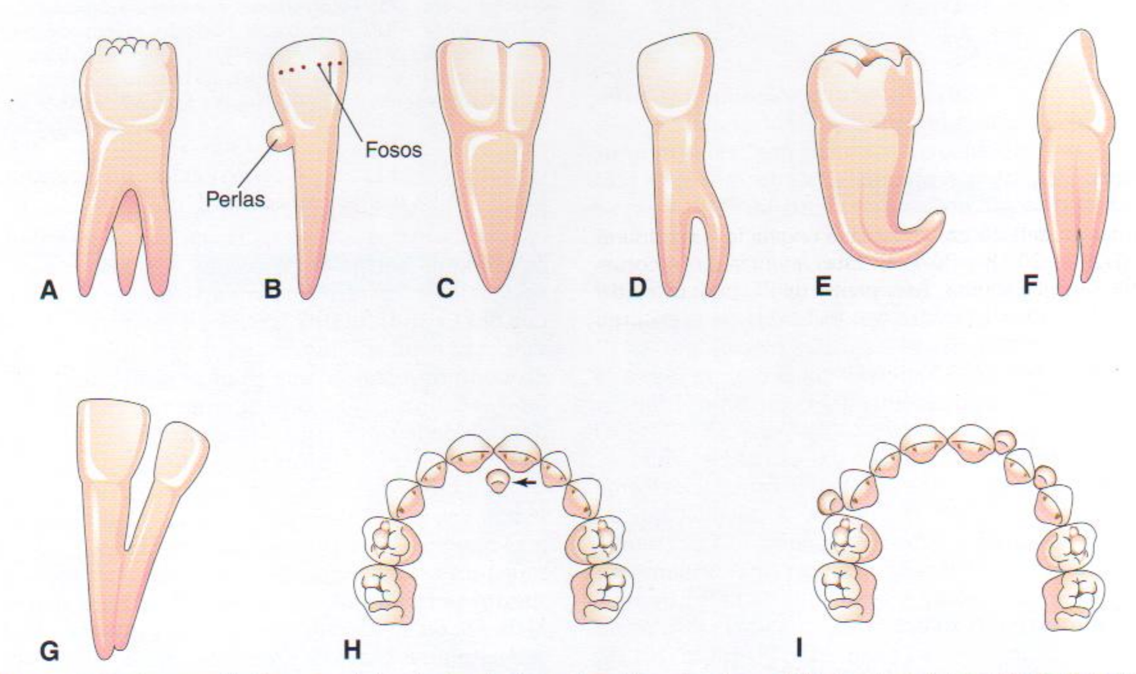
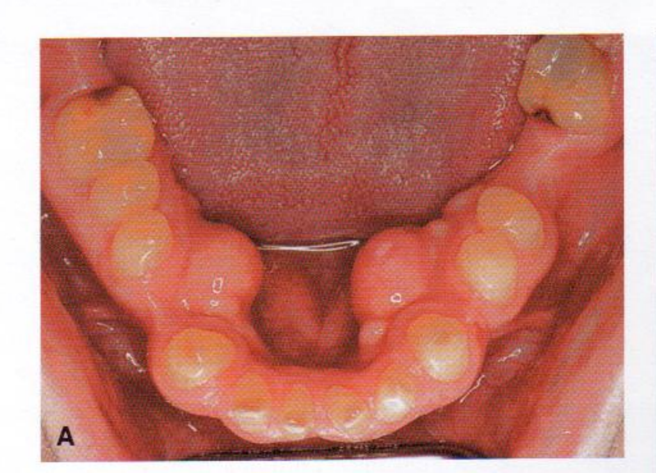
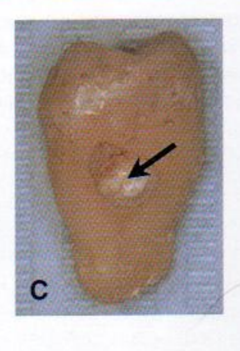


Figura 20 - 18. Dibujos de anomalías frecuentes de los dientes. *A,* Corona irregular en frambuesa. *B,* Perlas y fosos del esmalte. *C,* Diente incisivo con doble corona. *D,* División anómala de la raíz. *E,* Raíz deformada. *F,* Raíz ramificada. *G,* Raíces fusionadas. *H,* Hiperodontia con un diente incisivo supernumerario en la región anterior del paladar *(flecha)*. *I,* Hiperodontia con 13 dientes deciduos en el maxilar superior, en lugar de los diez normales.









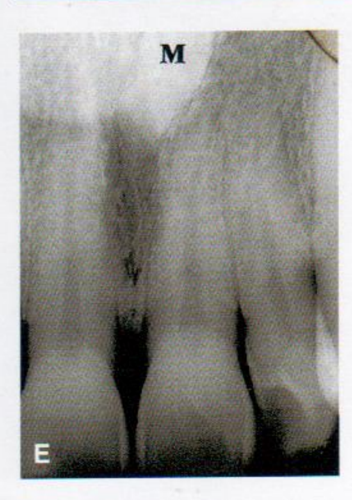


Figura 20 - 19. Fotografías que muestran algunas anomalías dentales frecuentes. *A,* Amelogenia imperfecta. Obsérvese el esmalte hipoplástico liso. *B,* Cúspide accesoria. (Cortesía del Dr. Blaine Cleghorn, Faculty of Dentistry, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.) *C,* Perlas del esmalte, formaciones ectópicas de esmalte en la superficie de las raíces *(flecha),* fundamentalmente molares. *D,* Diente incisivo lateral que muestra una raíz supernumeraria *(flecha).* Las raíces adicionales presentes constituyen un reto para el tratamiento del conducto de la raíz y su extracción. *E,* Diente supernumerario de la línea media (M, mesiodens), situado en la proximidad del vértice del incisivo central. La prevalencia de los dientes supernumerarios es del 1% al 3% en la población general. (Cortesía del Dr. Steve Ahing, Faculty of Dentistry, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

tes pueden producir malestar materno durante la lactancia. Asimismo, la lengua del lactante se puede lacerar o los dientes se pueden desprender y ser aspirados; por estos motivos, en algunas ocasiones se extraen estos dientes.

Hipoplasia del esmalte

La formación defectuosa del esmalte origina fóveas o fisuras en él (Figuras 20-18 y 20-19*A*). Estas anomalías son consecuencia de alteraciones temporales de la formación del esmalte. Diversos factores pueden lesionar los ameloblastos, las células que fabrican esmalte (como alteraciones nutricionales, tratamiento con tetraciclinas y patologías infecciosas como el sarampión). El **raquitismo** durante el período crítico del desarrollo dental (6-12 semanas) constituye una causa común de hipoplasia del esmalte. El *raquitismo,* una enfermedad que aparece en niños con deficiencia de vitamina D, se caracteriza por la alteración del modelo de osificación de los cartílagos epiteliales y desorientación de las células de las metáfisis (véase Capítulo 15).

Variaciones de la forma del diente

Los dientes de forma anómala son relativamente frecuentes (véanse Figuras 20-18*A* a *G* y 20-19*A* a *E*). En algunas ocasiones aparecen masas esféricas de esmalte, las **perlas de esmalte,** unidas al diente. Están formadas por grupos aberrantes de ameloblastos. En otros casos, los dientes incisivos maxilares externos presentan una forma de huso delgada (incisivos laterales en clavija). La **sífilis congénita** afecta a la diferenciación de los dientes permanentes, lo que da lugar a incisivos en forma de destornillador con escotaduras centrales en los márgenes incisivos.

Anomalías numéricas

Es posible que se desarrollen uno o más dientes supernumerarios o bien que no se alcance el número normal de dientes (véase Figura 20-18*H* e *I*). Los **dientes supernumerarios** se suelen desarrollar en el área de los incisivos del maxilar superior y alteran la posición y la aparición de los dientes normales. Los dientes adicionales suelen brotar por detrás de éstos. En la **anodontia parcial** faltan uno o más dientes. La ausencia congénita de uno o más dientes suele constituir un rasgo familiar. En el caso de la **anodontia total** no se forma ningún diente. Este trastorno poco frecuente se suele asociar a la *displasia ectodérmica congénita.*

Dientes de tamaño anómalo

Las alteraciones producidas durante la diferenciación de los dientes pueden comportar anomalías importantes de la mor-

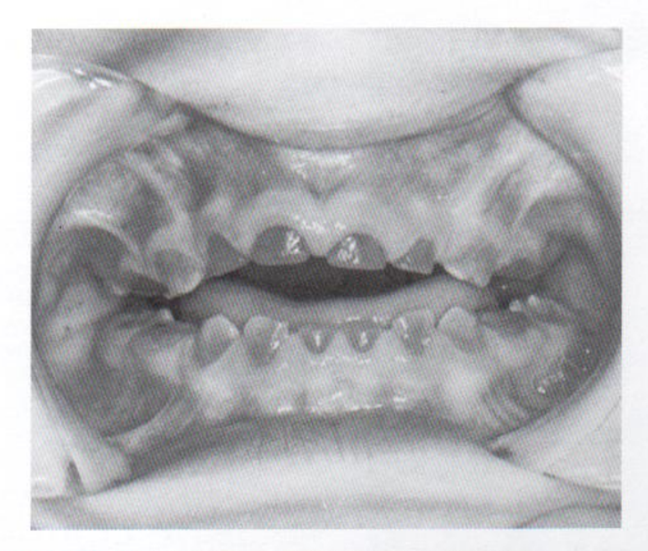


Figura 20 - 20. Fotografía de los dientes de un niño con una dentinogenia imperfecta. (Tomado de Thompson MW: *Genetics in Medicine.* 4.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1986.)

fología dental, como *macrodontia* (dientes grandes) y *microdontia* (dientes pequeños).

Dientes fusionados

En ocasiones, una yema dental se divide o bien dos yemas se fusionan parcialmente y dan lugar a dientes fusionados (véase Figura 20-18*C* y *G*). Este trastorno se observa con frecuencia en los incisivos mandibulares de la dentición primaria. Los «dientes gemelos» se deben a la división de la yema dental. En algunos casos, el diente permanente no se forma, lo que sugiere que se ha producido la fusión de los primordios de los dientes deciduo y permanente para dar lugar al diente primario.

Quiste dentígero

Se puede desarrollar un quiste en el maxilar inferior, maxilar superior o bien en un seno mandibular que contenga un diente sin brotar. El quiste dentígero (que contiene un diente) se forma por la degeneración quística del retículo del esmalte del órgano del esmalte de un diente que no ha brotado. La mayor parte de los quistes se hallan en una zona profunda del maxilar y se asocian a dientes secundarios mal colocados o deformes que no han logrado brotar.

Amelogenia imperfecta

La *amelogenia imperfecta* comprende un grupo complejo de entidades clínicas que implican anomalías del desarrollo de la formación de esmalte en ausencia de cualquier otro trastorno sistémico.

El esmalte es blando y friable debido a la hipocalcificación y los dientes tienen una coloración amarillenta a parda. Están cubiertos solamente de una delgada capa de esmalte formado anómalamente a través del cual se puede observar la dentina amarilla subyacente, lo que otorga un aspecto oscurecido al diente. La incidencia de la amelogenia imperfecta oscila entre 1:8.000 y 1:700 según la población estudiada. Están implicados diversos patrones de herencia.

Dentinogenia imperfecta

Se trata de un trastorno relativamente frecuente en niños de raza caucásica (Figura 20-20). Los dientes son de color pardo a gris azulado con un brillo opalescente debido a la ausencia de diferenciación normal de los odontoblastos y a la producción de una dentina poco calcificada. Suelen estar afectados tanto los dientes deciduos como los permanentes. El esmalte tiende a desgastarse rápidamente, lo que expone la dentina. Esta anomalía es hereditaria como un rasgo autosómico dominante y el trastorno genético se localiza en el cromosoma 4q en la mayoría de los casos.

Dientes de coloración anómala

La incorporación de sustancias extrañas al esmalte y la dentina en desarrollo alteran la coloración de los dientes. La hemólisis (liberación de hemoglobina) asociada a la eritroblastosis fetal o enfermedad hemolítica del recién nacido (HRN) (véase Capítulo 7) puede originar una coloración azul a negra de los dientes. *Todas las tetraciclinas se incorporan extensamente a los dientes.* El período crítico de riesgo comienza a partir de alrededor de 14 semanas de vida fetal hasta el décimo mes posnatal para los dientes primarios y desde las 14 semanas de vida fetal hasta los 16 años después del nacimiento para los permanentes. La tinción por tetraciclina afecta tanto al esmalte como a la dentina, ya que se fija a la hidroxiapatita. La coloración amarillo-parda (moteada) de los dientes producida por la tetraciclina se debe a la conversión de esta molécula en un producto con color bajo la acción de la luz. Probablemente, la dentina resulta afectada en mayor medida porque se trata de una sustancia más permeable que el esmalte una vez finalizada la mineralización dental. Hacia los ocho años de edad, el esmalte está formado por completo salvo en los terceros molares. *Por este motivo, no se deberían administrar tetraciclinas a mujeres embarazadas ni a niños menores de ocho años de edad.*

Resumen del sistema tegumentario

La piel y sus apéndices se desarrollan a partir del ectodermo, mesodermo y células de la cresta neural. La epidermis deriva del ectodermo de superficie. Los melanocitos proceden de **células de la cresta neural** que migran hacia la epidermis. Las células eliminadas de esta capa se mezclan con la secreción de las glándulas sebáceas y forman la **vermix caseoso,** una cubierta grasienta blancuzca de la piel. Esta sustancia protege a la epidermis, probablemente al hacerla más impermeable y facilita el nacimiento por su naturaleza resbaladiza.

El **cabello** se desarrolla a partir de invaginaciones de la epidermis hacia la dermis. Hacia la semana 20, el feto está totalmente cubierto de un pelo fino y sedoso, el **lanugo.** Este pelo se desprende al nacer o poco después y es sustituido por un pelo más grueso. La mayoría de las **glándulas sebáceas** se desarrolla como evaginaciones de la superficie de los folículos pilosos; no obstante, algunas de ellas se forman como invaginaciones de la epidermis hacia la dermis. Las **glándulas sudoríparas** también se originan a partir de invaginaciones epidérmicas hacia la dermis. Las **glándulas mamarias** se desarrollan de forma semejante.

Las anomalías congénitas de la piel son fundamentalmente **trastornos de la queratinización** (ictiosis) y la pigmentación (albinismo). El desarrollo anómalo de los vasos sanguíneos comporta varios tipos de **angioma.** Las uñas

pueden no aparecer o estar deformadas. El cabello puede estar presente en cantidades excesivas o no desarrollarse. La ausencia de glándulas mamarias es rara, pero las mamas (polimastia) o pezones (politelia) supernumerarios son relativamente frecuentes.

Los **dientes** se forman a partir del ectodermo, mesodermo y células de la cresta neural. El esmalte es fabricado por los **ameloblastos,** derivados del ectodermo bucal; los demás tejidos dentales se desarrollan a partir del mesénquima, procedente del mesodermo y de células de la cresta neural. Las **anomalías congénitas frecuentes de los dientes** son la formación defectuosa del esmalte y la dentina, las anomalías de forma y la variación del número y la posición. Las **tetraciclinas** se incorporan ampliamente al esmalte y la dentina de los dientes en desarrollo, produciendo coloración pardo-amarillenta e hipoplasia del esmalte. No se deberían recetar a mujeres gestantes ni a niños menores de ocho años de edad.

Problemas con orientación clínica



Caso 20-1

Un recién nacido presentaba dos dientes incisivos mandibulares.

- ¿Cómo se denominan estos dientes?
- ¿Qué frecuencia tiene esta anomalía?
- ¿Se trata de dientes supernumerarios?
- ¿Qué problemas o peligros se podrían asociar a la presencia de dientes al nacer?

Caso 20-2

La dentición primaria de un lactante tenía un color amarillo parduzco y cierta hipoplasia del esmalte. La madre recordó que había tomado antibióticos durante el segundo trimestre del embarazo.

- ¿Cuál es el probable motivo de la coloración de los dientes del niño?
- ¿Qué disfunción celular causaría la hipoplasia del esmalte?
- ¿Existirán alteraciones de la coloración de la dentición secundaria?

Caso 20-3

Un niño nació con una pequeña mancha irregular de color rojo claro en la superficie posterior de la nuca. Se encontraba a nivel de la piel y empalidecía cuando se aplicaba una ligera presión.

- Indique el nombre de esta anomalía congénita.
- ¿Qué indican probablemente estas observaciones?
- ¿Es frecuente este trastorno?
- ¿Existen otros nombres para referirse a esta anomalía?

Caso 20-4

Un recién nacido tenía un mechón de pelo en la línea media de la región lumbosacra.

- ¿Qué puede indicar ese mechón?
- ¿Es frecuente este trastorno?
- ¿Es importante desde el punto de vista clínico?

Caso 20-5

La piel de un recién nacido tenía un recubrimiento tipo colodión que se agrietó y exfolió poco después de nacer. Posteriormente apareció una ictiosis laminar.

- Describa brevemente este trastorno
- ¿Se trata de una anomalía común?
- ¿Cómo se hereda?

El análisis de estos problemas aparece al final del libro.

Bibliografía y lecturas recomendadas

Buss PW, Hughes HE, Clarke A: Twenty-four cases of the EEC syndrome: clinical presentation and management. *J Med Genet 32*:716, 1995.

Carlson BM: *Human Embryology and Developmental Biology*, 2nd ed. St. Louis, CV Mosby, 1999.

Casasco A, Calligaro A, Casasco M, et al: Early stages of ameloblast differentiation as revealed by immunogold detection of enamel matrix proteins. *Proc R Microsc Soc 30*:113, 1995.

Cobourne MT: The genetic control of early odontogenesis. *Brit J Orthodontics 26*:21, 1999.

Darmstadt GL, Lane AT: The skin. *In* Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996.

Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB: *Textbook of Neonatal Dermatology*. Philadelphia, WB Saunders, 2001.

Franceschi RT: The developmental control of osteoblast-specific gene expression: role of specific transcription factors and the extracellular environment. *Crit Rev Oral Biol Med 10*:40, 1999.

Gartner LP, Hiatt JL: *Color Textbook of Histology*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001.

Johnsen DC: The oral cavity. *In* Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996.

Johnson CL, Holbrook KA: Development of human embryonic and fetal dermal vasculature. *J Invest Dermatol 93 (Suppl)*:105, 1989.

Kishimoto J, Burgeson RE, Morgan BA: Wnt signaling maintains the hair-inducing activity of the dermal papilla. *Genes Dev 14*:1181, 2000.

LeDouran N, Kalcheim C: *The Neural Crest*, 2nd ed. Cambridge, Cambridge University Press, 1999.

Levy ML (ed): Pediatric Dermatology. *Ped Clin NA 47*:No. 4, 2000.

Li L, Cleary S, Mandarano et al: The breast proto-oncogene, HRG alpha regulates epithelial proliferation and lobuloalveolar development in the mouse mammary gland. *Oncogene 21*:4900, 2002.

Moore KL, Dalley AF: *Clinically Oriented Anatomy*, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999.

Moore SJ, Munger BL: The early ontogeny of the afferent nerves and papillary ridges in human digital glabrous skin. *Dev Brain Res 48*:119, 1989.

Müller M, Jasmin JR, Monteil RA, Loubiere R: Embryology of the hair follicle. *Early Hum Dev 26*:59, 1999.

Wilkins Osborne MP: Breast anatomy and development. *In* Harris JR (ed): *Diseases of the Breast*, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

Sharpe PT: Homeobox genes in initiation and shape of tooth during development in mammalian embryos. *In* Teaford MF,

Smith MM, Ferguson MW (eds): *Development, Function and Evolution of Tooth*. Cambridge, Cambridge University Press, 2000.

Sinclair RD, Banfield CC, Dawber RPR: *Handbook of Diseases of the Hair and Scalp*. London, Blackwell, 1999.

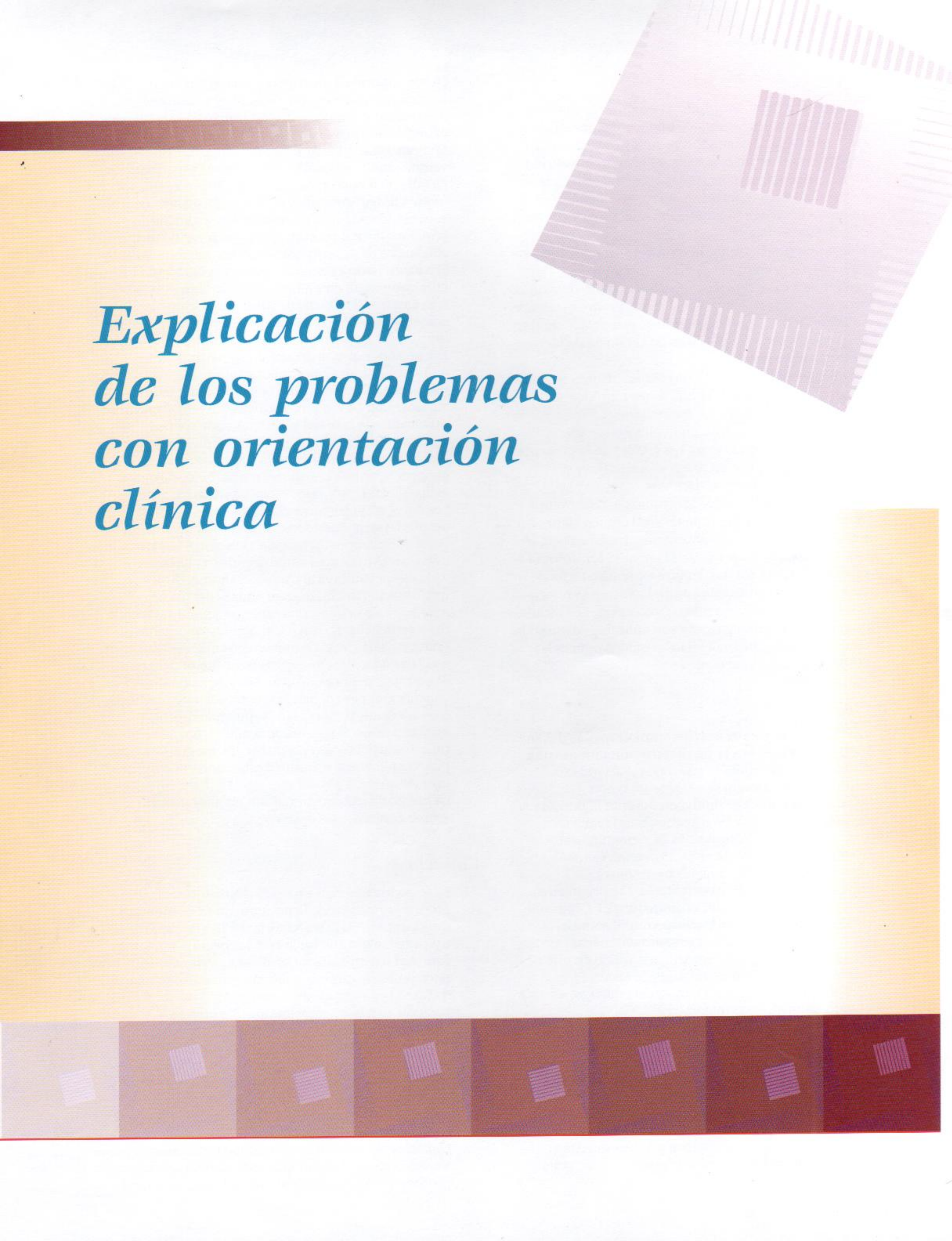
Sperber GH: *Craniofacial Development*. Hamilton, BC Decker, 2001.

Taylor G, Lehrer MS, Jensen PJ et al: Involvement of follicular stem cells in forming not only the follicle but also the epidermis. *Cell 102*:451, 2000.

Ten Cate AR: Development of the tooth. *In* Ten Cate, AR (ed): *Oral Histology. Development, Structure, and Function*, 5th ed. St. Louis, CV Mosby, 1998.

Watts A, Addy MA: Tooth discolouration and staining: a review of the literature. *Br Dent J 190*:309, 2001.

Winter GB: Anomalies of tooth formation and eruption. *In* Welbury RR (ed): *Paediatric Dentistry*, 2nd ed. Oxford, Oxford University Press, 2001.



Explicación de los problemas con orientación clínica

Capítulo 1

1. Al comienzo de su desarrollo, el embrión humano se denomina **cigoto.** Se trata de un término apropiado, ya que *zygōtus* significa unido y se refiere a la unión del ovocito con el espermatozoide. El término **producto de la concepción** indica todas las estructuras que se desarrollan a partir de un cigoto (p. ej., el embrión, el amnios y el saco coriónico). Por tanto, estos términos no son sinónimos.
2. El término **producto de la concepción** se utiliza para referirse a un embrión y a sus membranas extraembrionarias. El término **aborto** indica cualquier producto o todos los productos de un aborto; es decir, el embrión (o feto) y sus membranas, placenta incluida. En consecuencia, un aborto es un producto de la concepción abortado.
3. Tiene lugar el desarrollo de las características sexuales secundarias, se inician las funciones reproductoras y el dimorfismo sexual se hace más evidente. Por consiguiente, los cambios puberales no son idénticos en varones que en mujeres. Las edades de la presunta pubertad son 12 años en niñas y 14 en niños; sin embargo, se producen variaciones.
4. La **embriología** se refiere al estudio del desarrollo embrionario; desde el punto de vista clínico, denota el estudio del desarrollo embrionario y fetal, es decir, *el estudio del desarrollo prenatal.* El término **teratología** se refiere al estudio del desarrollo embrionario y fetal anómalo. Es la rama de la embriología que se relaciona con las anomalías congénitas y sus causas. Los estudios embriológicos y teratológicos son aplicables a estudios clínicos, puesto que indican los períodos prenatales vulnerables del desarrollo.

Capítulo 2

1. Los cambios numéricos en los cromosomas se deben fundamentalmente a la **no disyunción** durante una división celular mitótica o meiótica. Casi todas las anomalías del número de cromosomas con importancia clínica se producen durante la primera división meiótica. La no disyunción es la falta de separación de los cromosomas de cromátida doble durante la anafase de la división celular. Como consecuencia de ello, ambos cromosomas se transmiten a una misma célula hija y se origina una trisomía. La **trisomía del cromosoma 21** (síndrome de Down) representa el trastorno cromosómico numérico más frecuente que causa anomalías congénitas. Se presenta aproximadamente en uno de cada 700 nacimientos en mujeres de edad comprendida entre 30 y 34 años; sin embargo, es más común en madres de mayor edad.
2. Una mórula con un grupo adicional de cromosomas en sus células se denomina **embrión triploide.** Esta anomalía cromosómica suele ser consecuencia de la fecundación de un ovocito por dos espermatozoides *(dispermia).* Se podría desarrollar un feto a partir de una mórula triploide y nacer vivo; sin embargo, es muy poco frecuente. Casi todos los *fetos triploides* se abortan de manera espontánea o nacen muertos y la mayoría de los *lactantes trisómicos* muere poco después de nacer.
3. La obstrucción de las trompas uterinas debido a una infección constituye una causa importante de infertilidad en mujeres. Como la oclusión impide que el ovocito entre en contacto con los espermatozoides, no tiene lugar su fecundación. La infertilidad en varones suele deberse a defectos en la espermatogenia. La falta de descenso de los testículos representa un motivo de *aspermatogenia* (falta de formación de espermatozoides); sin embargo, los testículos de posición normal podrían no producir cantidades adecuadas de espermatozoides con movimiento activo.
4. El **mosaicismo** es debido a la no disyunción de los cromosomas de cromátida doble durante la segmentación inicial de un cigoto durante la gametogenia. Por consiguiente, el embrión posee dos líneas celulares con distintos números cromosómicos. Las personas que se desarrollan a partir de estos embriones cromosómicamente anómalos son **mosaicos.** Alrededor del 1% de los individuos con síndrome de Down son mosaicos. Tienen el estigma relativamente leve del síndrome y son menos retrasados de lo habitual. *El mosaicismo se puede detectar antes del nacimiento* a través de estudios citogenéticos tras la amniocentesis y biopsia de las vellosidades coriónicas (véase Capítulo 6).
5. Los *anticonceptivos poscoitales* («píldoras del día después») se pueden recetar en caso de una urgencia (p. ej., después de un caso de violación). Las hormonas ováricas (estrógenos) administradas a altas dosis en las 72 horas posteriores al coito suelen impedir la implantación del blastocisto, quizás debido a la alteración de la motilidad tubárica, al interferir en la función del cuerpo lúteo y al originar anomalías endometriales. *Estas hormonas evitan la implantación, no la fecundación.* Por consiguiente, no se deberían denominar píldoras anticonceptivas. Se produce concepción, pero el blastocisto no se implanta. Sería más adecuado denominarlas «píldoras contra la implantación». Si se considera que el término *aborto* se refiere a la detención prematura de un embarazo, se podría aplicar ese término a esta interrupción prematura de la gestación.
6. La anomalía más frecuente son las alteraciones cromosómicas (más del 50%).

Capítulo 3

1. Sí, se podría efectuar una radiografía torácica porque el útero y los ovarios de la paciente no se encuentran directamente en la trayectoria del haz de rayos X. La única radiación que recibirían los ovarios sería una cantidad diseminada insignificante. Además, sería muy poco probable que esa pequeña cantidad de radiación dañase los productos de la concepción en el caso que la paciente estuviera embarazada. Sin embargo, si fuese posible, la mayoría de los médicos pospondría el examen radiológico del tórax, ya que si la mujer tuviera un niño anómalo podría demandar al médico, afirmando que los rayos X produjeron la anomalía. Es posible que un jurado no aceptase los indicios científicos acerca de la falta de teratogenicidad de dosis bajas de radiación.
2. El *dietilestilbestrol* (DES) parece afectar al endometrio al impedir que se prepare para la implantación, un proceso que es regulado por un delicado equilibrio

entre estrógenos y progesterona que es alterado por dosis elevadas de estrógenos. La progesterona hace que el endometrio se engrose de modo que el blastocisto se pueda incluir y nutrir adecuadamente. Las personas legas llaman «píldoras de la mañana después» a las píldoras de DES. Cuando los medios de comunicación se refieren a la «píldora abortiva», suelen referirse a la RU486. Este fármaco, que se ha desarrollado en Francia, interfiere en la implantación del blastocisto al bloquear la producción de progesterona por el cuerpo lúteo. Existe la posibilidad de detectar un embarazo a finales de la segunda semana de la fecundación con pruebas de embarazo de gran sensibilidad; la mayoría de ellas depende de la presencia de un *factor temprano del embarazo* (FTE) en el suero materno. También se puede detectar un embarazo temprano mediante ecografía.

3. Más de 95% de los embarazos ectópicos se localizan en la trompa uterina y el 60% de ellos se encuentra en su ampolla. Con frecuencia se emplea una *ecografía endovaginal* para detectar embarazos tubáricos ectópicos. El cirujano efectuaría una laparotomía con el fin de extirpar la trompa uterina que contiene el producto de la concepción.
4. No, la intervención quirúrgica no pudo haber originado la anomalía encefálica. La exposición de un embrión durante la segunda semana del desarrollo al traumatismo ligero asociado a tal intervención no produciría una anomalía congénita. Asimismo, el anestésico utilizado durante la operación no induciría una anomalía del cerebro. No se ha determinado que los teratógenos presentes durante las dos primeras semanas del desarrollo sean capaces de inducir anomalías congénitas.
5. Las mujeres mayores de 40 años de edad tienen más probabilidad de tener un hijo con anomalías congénitas, como el síndrome de Down; no obstante, este grupo de mujeres puede tener niños normales. En la actualidad es posible realizar un diagnóstico prenatal (p. ej., mediante biopsia de vellosidades coriónicas o amniocentesis) en mujeres mayores de 35 años de edad. Esta intervención determinará si el embrión presenta anomalías cromosómicas graves (p. ej., trisomía del cromosoma 13) que comportarían su muerte poco después del nacimiento. También se puede realizar un estudio ecográfico del embrión en el útero con el fin de detectar ciertas anomalías morfológicas (como las de las extremidades y sistema nervioso central). En la mayor parte de los casos, el embrión es normal y el embarazo continúa hasta término.

Capítulo 4

1. Las hormonas de los anticonceptivos impiden la ovulación y el desarrollo de la etapa secretora (luteínica) del ciclo menstrual (uterino). Diversas anomalías cromosómicas podrían haber causado el aborto espontáneo. La incidencia de anomalías cromosómicas en abortos tempranos es muy elevada en mujeres que quedan embarazadas poco después de interrumpir la administración de anticonceptivos. Se ha observado un incremento notable de poliploidía (células que contienen tres o más grupos de números haploides de cromosomas) en embriones expulsados durante abortos espontáneos cuando la concepción tuvo lugar durante los dos meses posteriores a la interrupción de los anticonceptivos orales. La poliploidía es mortal para el embrión en desarrollo. Esta información sugiere que es sensato utilizar otro tipo de anticoncepción durante uno o dos ciclos menstruales antes de intentar quedar embarazada tras la suspensión de los anticonceptivos orales. En el caso examinado, el médico probablemente indicaría a la paciente que su aborto era un proceso de selección natural, es decir, que tal vez fue la expulsión espontánea de un embrión que quizás no hubiera sobrevivido porque era posible que presentase anomalías cromosómicas graves. Algunas mujeres han quedado embarazadas un mes después de suspender el tratamiento con anticonceptivos y han dado a luz niños normales.
2. Es muy probable que una prueba radioinmunitaria de gran sensibilidad indicase que la mujer estaba embarazada. La presencia de tejido embrionario o coriónico en los restos endometriales constituiría un signo absoluto de embarazo. Aproximadamente cinco días después de la menstruación esperada (unas cinco semanas después de la fecha de la última regla [FUR]), el embrión se encontraría en la tercera semana de su desarrollo. El blastocisto tendría unos 2 mm de diámetro y se podría detectar con las técnicas de ecografía transvaginal actuales.
3. El sistema nervioso central (encéfalo y medula espinal) inicia su desarrollo a lo largo de la tercera semana. La meroanencefalia (anencefalia), en la cual no existe la mayor parte del encéfalo y la bóveda craneal, podría ser consecuencia de teratógenos ambientales que actuarían durante la tercera semana del desarrollo. Esta anomalía grave del cerebro se produce por la ausencia de desarrollo normal de la parte craneal del tubo neural, que suele ser consecuencia de la falta de cierre del neuroporo rostral.
4. Los *teratomas sacrococcígeos* provienen de restos de la línea primitiva. Como las células de la línea primitiva son pluripotenciales, los tumores contienen diversos tipos de tejidos derivados de las tres capas germinales. Hay una diferencia clara en la incidencia de estos tumores en cuanto al sexo; son tres a cuatro veces más frecuentes en niñas que en niños.
5. La *ecografía endovaginal* constituye una técnica importante para valorar el embarazo durante la tercera semana, ya que permite observar el producto de la concepción. Por consiguiente, es posible determinar si el embrión se está desarrollando de modo normal. Una prueba de embarazo negativa en la tercera semana no descarta un embarazo ectópico, puesto que este tipo de embarazo produce gonadotropina coriónica humana (hCG) a un ritmo más lento que los intrauterinos. Las pruebas de embarazo se basan en la hormona hCG.

Capítulo 5

1. Es probable que el médico indicara a la paciente que su embrión se hallaba en una etapa crítica de su desarrollo y que sería más seguro para el niño si dejara de fumar y evitara tomar cualquier medicamento no recetado a lo largo de todo su embarazo. Probablemente, el médico también le comentaría que se sabe que el

tabaquismo intenso origina retraso del crecimiento uterino (CIR) y niños con peso más bajo, y que la incidencia de prematuridad aumenta al hacerlo el número de cigarrillos consumidos. Asimismo, el médico recomendaría que no ingiriera alcohol durante el embarazo debido a sus efectos teratógenos de sobra conocidos (véase síndrome de alcoholismo fetal en el Capítulo 8).

2. El período embrionario representa la fase más crítica del desarrollo, ya que durante él se forman todos los tejidos y órganos principales. Se trata de la época a lo largo de la cual el embrión es más vulnerable frente a los efectos nocivos de agentes ambientales (p. ej., dosis elevadas de radiación, drogas y ciertos virus).
3. No se puede predecir cómo afectará un medicamento al embrión humano porque es posible que la respuesta de los embriones humanos y los de los animales frente a un fármaco sea distinta; por ejemplo, la talidomida es muy teratógena en embriones humanos, pero tiene un escaso efecto en algunos animales de experimentación, como ratas y ratones. Durante el embarazo humano no se deberían utilizar medicamentos que hayan resultado teratógenos potentes en animales, especialmente durante el período embrionario. Las capas germinales se forman durante la gastrulación. Todos los tejidos y órganos del embrión se desarrollan a partir de las tres capas germinales: ectodermo, mesodermo y endodermo. La formación de la línea primitiva y la notocorda son sucesos importantes que acontecen durante la morfogenia.
4. Es posible que la información respecto a la fecha de inicio de un embarazo no sea fiable, dado que depende de que la paciente recuerde un acontecimiento (última menstruación) que ocurrió dos o tres meses antes. Además, también es posible que haya tenido una hemorragia por implantación (sangrado interpuesto) en el momento de su última regla (FUR) y que haya creído que se trataba de una menstruación escasa. La ecografía endovaginal es segura para estimar la fecha de inicio de un embarazo y la edad del embrión.
5. ¡No! Para causar defectos graves de las extremidades un fármaco teratógeno conocido tendría que actuar durante el período crítico de su desarrollo (24 a 36 días después de la fecundación). Los teratógenos interfieren en la diferenciación de tejidos y órganos, frecuentemente a través de la alteración o interrupción de su desarrollo. Véase Capítulo 8 para mayor detalle.

Capítulo 6

1. Los médicos no siempre pueden confiar en la información relativa a la fecha de la última regla que proporcionan sus pacientes, especialmente en aquellos casos en los que es muy importante determinar la edad de la gestación, como en embarazos de alto riesgo en los que se desearía inducir el parto tan pronto como fuera posible. La fecha estimada de parto (FEP) o la fecha probable del parto (FPP) se pueden determinar con una precisión razonable mediante una ecografía diagnóstica para medir el tamaño de la cabeza y el abdomen fetal. Normalmente, el parto se induciría después de las 36 a 37 semanas por medio de hormonas (como prostaglandinas y oxitocina), a menos que haya un motivo importante para realizarlo con anterioridad.
2. Probablemente, se efectuaría una biopsia de vellosidades coriónicas (BVC) con el fin de estudiar los cromosomas del feto. El trastorno cromosómico más frecuente que se detecta en fetos de mujeres mayores de 40 años de edad es la trisomía del cromosoma 21. Si los cromosomas del feto fueran normales, pero se sospecharan anomalías congénitas del cerebro o las extremidades, se podría llevar a cabo una ecografía. Estos métodos permiten observar anomalías morfológicas al tiempo que valoran la totalidad del feto. El sexo del feto se podría identificar por medio del estudio de los cromosomas fetales en las células obtenidas mediante BVC. Suele ser posible establecer el sexo fetal mediante ecografía. Las personas con experiencia técnica pueden utilizar este método para identificar el sexo (especialmente el masculino) con una precisión que se aproxima al 100% después de las 30 semanas de gestación.
3. Hay un gran peligro cuando las mujeres embarazadas consumen en exceso o de manera indiscriminada medicamentos no controlados (fármacos sin receta médica), como aspirina y antitusígenos. Se han referido casos de convulsiones por abstinencia en niños que nacen de madres que ingieren grandes cantidades de alcohol y algunos de estos niños presentaban síndrome de alcoholismo fetal (SAF) (véase Capítulo 8). El médico indicaría probablemente a la paciente que no tomase ningún medicamento sin receta. Asimismo, le comentaría que los fármacos que son más perjudiciales para el feto están controlados legalmente y que los receta con mucho cuidado.
4. Numerosos factores (fetales, matemos y ambientales) pueden reducir la velocidad de crecimiento fetal (retraso del crecimiento intrauterino [CIR]). Los ejemplos de estos factores son infecciones intrauterinas, embarazos múltiples y anomalías cromosómicas (véanse Capítulos 7 y 8). El tabaquismo, la drogadicción y el consumo de grandes cantidades de alcohol también constituyen causas conocidas de CIR. Una madre interesada en el crecimiento y bienestar general de su feto consulta con frecuencia a su médico, consume una dieta de buena calidad, no toma drogas y no fuma ni ingiere alcohol.
5. La amniocentesis carece relativamente de riesgo. Se estima que la posibilidad de inducir un aborto es de un 0,5%. También se puede emplear la BVC con el fin de obtener células para un estudio cromosómico. El acrónimo MPSCU se refiere al muestreo percutáneo de sangre del cordón umbilical. Se inserta la aguja en un vaso umbilical mediante guía ecográfica. Es posible practicar estudios cromosómicos y hormonales con la sangre así obtenida.
6. Las *anomalías del tubo neural* determinan concentraciones elevadas de alfafetoproteína (AFP). Se realizarían estudios diagnósticos con el fin de vigilar los valores de AFP. Se llevarían a cabo estudios adicionales mediante ecografía. Las concentraciones bajas de AFP suelen indicar síndrome de Down. Se practicarían, asimismo, estudios cromosómicos para revisar el complemento cromosómico de las células fetales.

Capítulo 7

1. El método común para estimar la fecha esperada de parto (FEP) o la fecha probable del parto (FPP) consiste

en contar hacia atrás tres meses desde el primer día de la última regla (FUR) y añadir después un año y siete días (regla de Nägele; véase Capítulo 6). El diámetro biparietal de la cabeza del feto de una paciente obstétrica de riesgo alto se podría medir mediante ecografía, dado que esta determinación se relaciona bien con la edad fetal. También son muy útiles las mediciones del pie.

2. *Polihidramnios es la acumulación de un volumen excesivo de líquido amniótico.* Cuando ocurre en pocos días, existe un riesgo alto de anomalías fetales graves asociadas, especialmente del sistema nervioso central (p. ej., meroanencefalia y espina bífida quística). Los fetos con defectos grandes del encéfalo no ingieren las cantidades habituales de líquido amniótico, por lo que su volumen aumenta. La *atresia (bloqueo) del esófago* casi siempre se acompaña de polihidramnios ya que el feto no puede deglutir ni absorber el líquido amniótico. Los gemelos también son una causa predisponente de polihidramnios.
3. Existe una tendencia a la aparición de gemelos «en familias». Parece poco probable que exista un factor genético en los gemelos monocigóticos (MC), pero la predisposición a tener gemelos dicigóticos (DC) está determinada genéticamente. La frecuencia de gemelos DC aumenta con la edad de la madre hasta los 35 años y después disminuye; sin embargo, la frecuencia de gemelos MC depende en escasa medida de la edad materna. Suele ser posible determinar la cigosidad gemelar mediante el estudio de la placenta y las membranas fetales. Posteriormente se puede establecer mediante la búsqueda de similitudes y diferencias determinadas genéticamente en un par de gemelos. Las diferencias en los marcadores genéticos demuestran que los gemelos son DC.
4. En casi uno de cada 200 cordones umbilicales existe únicamente una arteria umbilical. Esta anomalía se acompaña de una incidencia de aproximadamente un 15% a un 20% de anomalías cardiovasculares.
5. Se fecundaron dos cigotos. Los blastocistos resultantes se implantaron cerca uno del otro y las placentas se fusionaron. Se obtuvo una muestra de vellosidades coriónicas del saco coriónico de la gemela femenina. Si durante la ecografía se hubieran observado dos sacos coriónicos, se habría sospechado la presencia de gemelos DC.
6. Las bridas amnióticas se forman cuando se desgarra el amnios durante el embarazo. Las bridas rodean partes del cuerpo del embrión y producen anomalías, como la ausencia de una mano o surcos profundos en una extremidad, que constituyen el síndrome de bridas amnióticas (SBA) o el complejo de alteración por bridas amnióticas (CABA).

Capítulo 8

1. Entre el 7% y el 10% de las anomalías congénitas se debe a factores ambientales, como fármacos y sustancias químicas. Para el médico resulta complicado atribuir anomalías concretas a medicamentos determinados dado que:

   - El fármaco se puede administrar para el tratamiento de una enfermedad que quizás cause la anomalía por sí misma.
   - Es posible que la anomalía fetal origine síntomas maternos que se tratan con medicamentos.
   - El fármaco podría evitar el aborto espontáneo de un feto malformado.
   - El fármaco se puede utilizar con otro medicamento que origina la anomalía.

   Las mujeres deben saber que varias drogas, como la cocaína, ocasionan anomalías graves si se ingieren durante el embarazo y que es necesario evitarlas.
2. Las mujeres mayores de 35 años de edad tienen mayor riesgo de tener un hijo con síndrome de Down o algún otro trastorno cromosómico que las más jóvenes (25 a 30 años). No obstante, la mayoría de las mujeres mayores de 35 años tiene niños normales. Los médicos que atienden a una mujer embarazada de 40 años de edad recomendarían claramente la biopsia de vellosidades coriónicas o la amniocentesis con el fin de determinar si el niño padece un trastorno cromosómico, como trisomía del cromosoma 21 o trisomía del cromosoma 13. Una mujer de 44 años de edad puede tener un niño normal; sin embargo, las posibilidades de tener un niño con síndrome de Down son de 1 en 25.
3. La penicilina se ha utilizado mucho en el embarazo durante más de 30 años sin ningún indicio de teratogenicidad. La mayoría de las embarazadas toma dosis pequeñas de aspirina y otros salicilatos y el riesgo teratógeno es muy bajo cuando se consumen siguiendo las recomendaciones del médico. Es posible que el consumo crónico de dosis altas de aspirina al principio del embarazo sea nocivo. Se debería evitar el consumo de alcohol y otras drogas sociales, como la cocaína.
4. El médico debió decirle a la madre que no existía peligro de que su niña tuviese cataratas ni defectos cardíacos por su infección por rubéola. Sin duda, le indicaría que las cataratas se suelen desarrollar en embriones cuyas madres contraen la enfermedad en etapas iniciales del embarazo y se deben al efecto perjudicial que tiene el virus sobre el cristalino en desarrollo. El médico comentaría que no necesariamente es malo que una niña padezca rubéola antes de la edad de procrear, ya que es probable que este ataque le confiera inmunidad permanente contra esta patología.
5. Los gatos pueden infectarse con el parásito *Toxoplasma gondii*, cuyos ovocitos aparecen en sus heces y se pueden ingerir si no se tiene cuidado al manipular los excrementos de estos animales. Si la mujer está embarazada, el parásito puede originar anomalías graves del sistema nervioso central, como retraso mental y ceguera.
6. Sí representa un riesgo para el feto, ya que la diabetes mellitus mal controlada aumenta el riesgo de defectos en el feto en dos o tres veces. Aunque no existe una embriopatía diabética, los hijos de madres diabéticas suelen ser macrosómicos y pueden sufrir holoprosencefalia, meroencefalia, agenesia del sacro, alteraciones vertebrales, cardiopatías congénitas y defectos de los miembros.

Capítulo 9

1. El diagnóstico más probable es de *hernia diafragmática congénita* (HDC). La anomalía congénita en el

diafragma que produce esta hernia suele ser consecuencia de la falta de cierre del canal pericardioperitoneal izquierdo durante la sexta semana del desarrollo. Este trastorno se asocia con la herniación de los órganos abdominales hacia el tórax, que comprimen el pulmón, especialmente el izquierdo, y causan insuficiencia respiratoria. El diagnóstico se suele establecer por medio de un estudio radiológico o ecográfico del tórax. También es posible detectar la anomalía antes del nacimiento con una ecografía. Habitualmente se observan asas llenas de aire o líquido intestinal en el hemitórax izquierdo del recién nacido aquejado de una HDC.

2. En esta anomalía congénita muy poco frecuente, la *hernia retrosternal*, el intestino se puede herniar hacia el saco pericárdico o, por el contrario, desplazar el corazón hacia la parte superior de la cavidad peritoneal. Este trastorno se debe a la herniación del intestino a través del hiato esternocostal.
3. La HDC se observa en, aproximadamente, uno de cada 2.200 nacimientos. Un recién nacido en el cual se sospecha el diagnóstico de HDC se colocaría de inmediato con la cabeza y el tórax más altos que el abdomen y los pies con el objeto de facilitar el desplazamiento hacia abajo de los órganos abdominales que se hallan en el tórax. Tras un período de estabilización preoperatoria, se interviene quirúrgicamente con el fin de reducir las vísceras abdominales y cerrar el defecto diafragmático. La mortalidad es de alrededor del 60%. Los recién nacidos con HDC suelen morir por insuficiencia respiratoria grave debido al desarrollo insuficiente de los pulmones.
4. La *gastrosquisis* y las *hernias epigástricas* se localizan en el plano medio de la región epigástrica. Este tipo de hernia es muy poco frecuente. El defecto a través del cual se produce la herniación se debe a la falta de fusión de los pliegues laterales del cuerpo en esta región a lo largo de la cuarta semana.

Capítulo 10

1. El diagnóstico más probable es *seno branquial*. Cuando el seno se infecta, aparece un exudado intermitente de material mucoide. Es posible que el material se haya eliminado de un *seno branquial externo*, un remanente del segundo surco faríngeo o el seno cervical. Normalmente el surco y el seno desaparecen a medida que se forma el cuello.
2. La posición de las glándulas paratiroides inferiores es variable. Se desarrollan en estrecha asociación con el timo y son arrastradas con él en sentido caudal durante su descenso a través del cuello. Si el timo no desciende a su posición habitual en el mediastino superior, es posible que una o ambas glándulas paratiroides inferiores se sitúen en la proximidad de la bifurcación de la arteria carótida primitiva. Si una glándula paratiroides inferior no se separa del timo, puede ser arrastrada al mediastino superior con éste.
3. Es muy probable que la paciente presente un *quiste del conducto tirogloso* producido a partir de un remanente pequeño del conducto tirogloso embrionario. Cuando no se produce la degeneración completa de este conducto, se puede formar un quiste a partir de él en cualquier sitio a lo largo del plano medio del cuello entre el agujero ciego de la lengua y la escotadura yugular del manubrio del esternón. Un quiste tirogloso se podría confundir con una glándula tiroides ectópica, como la que no ha descendido a su posición normal en el cuello.
4. El labio leporino unilateral es consecuencia de la falta de fusión de la prominencia maxilar en el lado afectado con las prominencias nasales mediales unidas. La hendidura del maxilar superior anterior a la fosa incisiva se debe a la falta de fusión de las prolongaciones palatinas laterales con el paladar primario. Alrededor del 60% al 80% de los individuos que presentan labio hendido, con o sin paladar leporino, son de sexo masculino. Cuando los dos padres son normales y tienen un niño con labio leporino, la posibilidad de que el siguiente niño tenga la misma anomalía labial es de un 4%.
5. Existen indicios de peso que indican que la administración de medicamentos anticonvulsivantes, como la difenilhidantoína, a una mujer epiléptica durante el embarazo incrementa entre dos y tres veces la incidencia de paladar hendido y labio leporino en comparación con la población general. El labio leporino con paladar hendido es consecuencia de numerosos factores, de tipo genético y ambiental. Por consiguiente, la etiología de este trastorno es multifactorial. En la mayoría de los casos resulta complicado identificar el factor ambiental implicado.
6. Este trastorno se denomina anquiloglosia o frenillo. Es un trastorno frecuente, ya que afecta a 1 de cada 300 recién nacidos en EE.UU. Se debe a que el frenillo, que conecta normalmente la superficie inferior de la lengua con el suelo de la boca, es corto y llega a la punta de la lengua. Este trastorno dificulta la lactancia, al no poder protruir la lengua. Sin embargo, no suele precisar tratamiento, ya que suele estirarse con el tiempo y tiene poca importancia funcional.

Capítulo 11

1. La imposibilidad para pasar una sonda a través del esófago hasta el estómago indica *atresia esofágica*. Dado que esta anomalía se asocia habitualmente con una *fístula traqueoesofágica*, el pediatra sospecharía esta última patología. El estudio radiológico o ecográfico demostraría la atresia. La presencia de esta anomalía se confirmaría visualizando la sonda nasogástrica detenida en la bolsa esofágica proximal. Si fuera necesario, se inyectaría un volumen pequeño de aire para realzar la imagen. En ciertos tipos de fístula traqueoesofágica, también aparecería aire en el estómago, que habría pasado hasta él a través de una conexión entre el esófago y la tráquea. Con el fin de detectar y extirpar la fístula traqueoesofágica se utilizaría normalmente un abordaje radiológico, endoscópico y quirúrgico combinado.
2. Un lactante con *síndrome de dificultad respiratoria* (SDR) o enfermedad por membrana hialina intenta superar el problema ventilatorio aumentando la frecuencia y profundidad de la respiración. Las retracciones intercostales, subcostales y esternales y el aleteo nasal constituyen signos claros de insuficiencia respiratoria. La *enfermedad por membrana hialina* es una de las causas principales de SDR y muerte en lactantes prematuros.

El síndrome de dificultad respiratoria se asocia a una deficiencia de surfactante pulmonar. Se puede administrar *tratamiento con glucocorticoides* durante el embarazo con el fin de acelerar el desarrollo pulmonar fetal y la producción de surfactante.

3. El tipo más común de fístula traqueoesofágica conecta la tráquea y la parte inferior del esófago. Esta anomalía se relaciona con *atresia del esófago* por encima de la fístula. La fístula traqueoesofágica se debe a la división incompleta del intestino anterior por el tabique traqueoesofágico en esófago y tráquea.
4. En casi todos los tipos de fístula traqueoesofágica (FTE) pasa aire de la tráquea a esófago y estómago a través de la FTE. La neumonía representa una complicación importante de esta anomalía, consecuencia de la aspiración de secreciones orales y nasales hacia los pulmones. Parece evidente que, en estos casos, está contraindicado administrar al niño agua o alimentos a través de la boca.

Capítulo 12

1. La ausencia total de una luz *(atresia duodenal)* suele afectar a la segunda (descendente) y tercera (horizontal) porciones del duodeno. La obstrucción se suele deber a la vacuolización incompleta de la luz del duodeno a lo largo de la octava semana. Comporta distensión del estómago y el duodeno proximal, ya que el feto ingiere líquido amniótico, y el recién nacido deglute aire, moco y leche. La atresia duodenal es común en lactantes con síndrome de Down, o con otras anomalías congénitas graves, como páncreas anular, anomalías cardiovasculares, malrotación del intestino medio y anomalías anorrectales. Aparece *polihidramnios* porque la atresia duodenal impide la absorción normal de líquido amniótico del intestino fetal distal a la obstrucción. El feto ingiere líquido amniótico antes de nacer; sin embargo, como consecuencia de la atresia duodenal, no puede atravesar el intestino, ser absorbido hacia la circulación fetal ni transferido a través de la membrana placentaria hacia la circulación materna, de la cual pasa a su orina.
2. En condiciones normales, el saco vitelino sufre una involución completa hacia la décima semana del desarrollo, momento en el que los intestinos regresan al abdomen. En el 2% al 4% de las personas persiste un remanente del saco vitelino como un divertículo del íleon, denominado *divertículo de Meckel;* sin embargo, tan sólo un número pequeño de estas anomalías origina síntomas. En el caso analizado, se mantuvo todo el saco vitelino, de modo que el divertículo se conectaba con la pared anterior del abdomen y el ombligo a través de un trayecto fistuloso. Esta anomalía es muy poco común y es posible confundir su desembocadura externa con un granuloma (lesión inflamatoria) del muñón del cordón umbilical.
3. Es probable que la fístula estuviera conectada al extremo ciego del recto. La anomalía *(ano imperforado con fístula rectovaginal)* se debe a la falta de separación completa entre las porciones anterior y posterior del seno urogenital por el tabique urorrectal. Como el tercio inferior de la vagina se origina a partir de la parte anterior del seno urogenital, se une al recto, formado a partir de la parte posterior del seno.
4. Esta anomalía es un onfalocele (exonfalos). Un onfalocele pequeño, como el descrito en este caso, se denomina a veces *hernia del cordón umbilical.* No obstante, no se debe confundir con la hernia umbilical que se produce después del nacimiento y está recubierta por piel. La delgada membrana que cubre la masa en el caso actual estaría constituida por peritoneo y amnios. La hernia estaría compuesta por asas de intestino delgado. El onfalocele aparece cuando las asas intestinales no regresan a la cavidad abdominal desde el cordón umbilical a lo largo de la décima semana de la vida fetal. En el caso presentado, la hernia es relativamente pequeña, por lo que el intestino podría haber penetrado en la cavidad abdominal para después sufrir una herniación cuando los músculos rectos no se aproximaron entre sí lo suficiente para obstruir el defecto circular de la pared anterior del abdomen.
5. Es probable que el íleon se encontrase obstruido *(atresia ileal).* La atresia congénita del intestino delgado afecta con mayor frecuencia al íleon; la segunda región que se suele implicar con mayor frecuencia es el duodeno. El yeyuno se afecta con menor frecuencia. Se forma algo de meconio («heces fetales») en el epitelio fetal exfoliado y el moco en la luz intestinal y se sitúa distal respecto del área obstruida (segmento atrésico). Probablemente, durante la intervención quirúrgica, el íleon atrésico aparecería como un segmento estrecho que conecta los segmentos proximal y distal del intestino delgado. La atresia del íleon podría ser debida a la falta de recanalización de la luz; con mayor probabilidad, la atresia se habría producido debido a una interrupción prenatal de la irrigación del íleon. A veces, un asa de intestino delgado se retuerce con interrupción de su irrigación y necrosis (muerte) del segmento afectado. La sección atrésica de intestino se suele transformar en un cordón fibroso que conecta los segmentos proximal y distal del intestino.

Capítulo 13

1. Las pelvis renales y los uréteres dobles se deben a la formación de dos divertículos metanéfricos (yemas ureterales) a cada lado del embrión. Posteriormente se fusionan los primordios de estas estructuras. Ambos uréteres se abren en general en la vejiga urinaria. En algunas ocasiones, el uréter adicional desemboca en las vías urogenitales por debajo de la vejiga. Esto sucede cuando el uréter accesorio no se incorpora con el otro uréter a la base de la vejiga, sino que es arrastrado en sentido caudal con el conducto mesonéfrico y desemboca con él en la parte caudal del seno urogenital. Como esta porción del seno urogenital origina la uretra y el epitelio de la vagina, el orificio ureteral ectópico (de situación anómala) puede encontrarse en cualquiera de estas estructuras, lo que explica el goteo continuo de orina a la vagina. Un *orificio ureteral ectópico* que desemboca distal a la vejiga se asocia con incontinencia urinaria, ya que no existe vejiga urinaria o esfínter uretral entre éste y el exterior. Normalmente, el paso oblicuo del uréter a través de la pared de la vejiga permite que la contracción de la musculatura vesical actúe como un esfínter

para el uréter y controle el flujo de orina procedente de él.

2. *Las arterias renales accesorias (supernumerarias) son muy frecuentes.* Alrededor del 25% de los riñones recibe dos o más ramas directamente de la aorta, aunque es excepcional que haya más de dos. Las arterias supernumerarias penetran a través del seno renal o en los polos del riñón, habitualmente a través del inferior. Las arterias renales accesorias, más comunes en el lado izquierdo, representan arterias renales fetales persistentes que crecen en secuencia a partir de la aorta durante el «ascenso» de los riñones de la pelvis al abdomen. Habitualmente, los vasos inferiores se degeneran conforme se desarrollan los vasos nuevos. Las arterias supernumerarias son dos veces más frecuentes que las venas supernumerarias. Por lo general emergen a nivel del riñón. La presencia de una arteria supernumeraria tiene importancia clínica en otras circunstancias, dado que puede cruzar la unión ureteropélvica, impedir el flujo de orina y originar dilatación de los cálices y la pelvis del mismo lado *(hidronefrosis).* Los riñones hidronefróticos se suelen infectar con frecuencia *(pielonefritis)* y la infección puede dar lugar a la destrucción de los riñones.
3. *Los embarazos del cuerno rudimentario son muy poco comunes;* no obstante, tienen importancia clínica porque es difícil diferenciar entre este tipo de embarazo y un embarazo tubárico (véase texto). En el caso actual, la anomalía uterina era consecuencia del retraso del crecimiento del conducto paramesonéfrico derecho y fusión incompleta del mismo con su compañero durante el desarrollo del útero. Prácticamente ninguna de las anomalías debidas a la fusión incompleta de los conductos paramesonéfricos origina problemas clínicos; sin embargo, un cuerno rudimentario que no se comunica con la porción principal del útero puede producir dolor durante el período menstrual como consecuencia de su distensión por la sangre. Como la mayoría de los cuernos uterinos rudimentarios son más gruesos que las trompas uterinas, es probable que un embarazo en un cuerno rudimentario se rompa mucho más tarde que un embarazo tubárico.
4. *Hipospadias* del glande es el término que se aplica a una anomalía en la cual el orificio ureteral se encuentra en la superficie ventral del pene, cerca del glande. La curvatura ventral del pene se denomina *encorvamiento.* El hipospadias del glande es consecuencia de la falta de fusión completa de los pliegues urogenitales en la superficie ventral del pene en desarrollo y establecer una comunicación con la parte terminal de la uretra esponjosa dentro del glande del pene. El hipospadias se puede asociar a una producción inadecuada de andrógenos por los testículos fetales o bien a resistencia a las hormonas a nivel celular en los pliegues urogenitales. Se cree que el hipospadias tiene un origen multifactorial, dado que es más probable que los familiares cercanos de pacientes con hipospadias padezcan esta anomalía que la población general. El hipospadias, una anomalía común de las vías urogenitales, ocurre en casi uno de cada 300 recién nacidos varones.
5. Esta mujer joven es de sexo femenino a pesar de poseer un complemento cromosómico 46,XY. Presenta un *síndrome de insensibilidad a andrógenos.* La falta de masculinización de estas personas se debe a la resistencia a la acción de la testosterona a nivel celular en los genitales.
6. El fundamento embriológico de la hernia inguinal indirecta es la *persistencia del proceso vaginal,* una evaginación fetal del peritoneo. Esta bolsa digitiforme evagina la pared abdominal anterior y forma el trayecto inguinal. Un proceso vaginal persistente predispone a una hernia inguinal indirecta al crear una zona débil en la pared anterior del abdomen y un saco herniario hacia el cual puede herniarse el contenido abdominal si la presión intraabdominal se eleva en exceso (como ocurre al hacer un esfuerzo). El saco herniario estaría revestido por la fascia espermática interna, el músculo cremáster y la fascia cremasteriana. Para mayor información respecto a hernias inguinales, véase el texto.

Capítulo 14

1. La anomalía cardíaca más frecuente es la comunicación *interventricular* (CIV). Aparece en alrededor del 25% de los niños con una cardiopatía congénita. La mayoría de los pacientes con CIV presenta una derivación masiva de sangre de izquierda a derecha, que causa cianosis e insuficiencia cardíaca congestiva.
2. El *conducto arterioso persistente* (CAP) es la anomalía cardiovascular más común relacionada con la infección materna por rubéola durante la etapa inicial del embarazo. Cuando el conducto arterioso es permeable, se deriva sangre aórtica hacia la arteria pulmonar. Es posible que se derive a través del CAP de la mitad a dos tercios del gasto ventricular izquierdo. Este trabajo adicional del corazón comporta su aumento de tamaño.
3. Las cuatro anomalías cardíacas que aparecen en la tetralogía de Fallot son: estenosis pulmonar, CIV, acabalgamiento de la aorta e hipertrofia ventricular derecha. Se puede utilizar una angiocardiografía o una ecografía para demostrar la posición incorrecta de la aorta (acabalgando la CIV), así como el grado de estenosis pulmonar. Se produce cianosis por derivación de sangre no saturada; sin embargo, puede no estar presente al nacer. El objetivo fundamental del tratamiento es mejorar la oxigenación de la sangre del recién nacido, habitualmente mediante la corrección quirúrgica de la estenosis pulmonar y el cierre de la CIV.
4. Es probable realizar un *cateterismo cardíaco* y una ecografía para confirmar el diagnóstico de transposición de grandes arterias (TGA). Si se presentase esta anomalía, una inyección intravenosa rápida de material de contraste en el ventrículo derecho penetraría en la aorta, mientras que el material de contraste inyectado en el ventrículo izquierdo pasaría a la circulación pulmonar. El recién nacido logró sobrevivir después del nacimiento porque el conducto arterioso se mantiene abierto en estos pacientes y permite cierta mezcla de sangre entre ambas circulaciones. En otros casos también existe una comunicación interauricular (CIA) o CIV, que posibilita la mezcla de sangre. La TGA total es incompatible con la vida si no aparece asociada a defectos del tabique o a un conducto arterioso persistente.

5. Se trataría probablemente de una CIV tipo *secundum*. Se localizaría en la región de la fosa oval, ya que es la forma más habitual de CIA con importancia clínica. Las anomalías de mayor tamaño, como el caso que se comenta, se suelen extender hacia la vena cava inferior. La arteria pulmonar y sus ramas principales se encuentran dilatadas por el incremento del flujo sanguíneo a través de los pulmones y la mayor presión dentro de la circulación pulmonar. En estos casos se deriva un volumen considerable de sangre oxigenada de la aurícula izquierda hacia la derecha. Esta sangre, junto con el retorno venoso normal a la aurícula derecha, entra en el ventrículo derecho y es bombeada a los pulmones. Las CIA grandes se pueden tolerar durante un período prolongado, como en el caso actual, pero la dilatación progresiva del ventrículo derecho suele dar lugar a una insuficiencia cardíaca.

Capítulo 15

1. La anomalía congénita más común de la columna vertebral es la *espina bífida oculta*. Este trastorno del arco vertebral de la primera vértebra sacra o última vértebra lumbar aparece en alrededor del 10% de las personas. También se presenta en las vértebras cervicales y torácicas. La médula espinal y los nervios suelen ser normales y habitualmente no existen síntomas neurológicos. La espina bífida oculta no ocasiona problemas de espalda en la mayoría de las personas.
2. Una costilla relacionada con la séptima vértebra cervical es importante desde el punto de vista clínico, ya que existe la posibilidad que comprima la arteria subclavia o el plexo braquial, originando síntomas de compresión arterial y neural. En la mayoría de los casos, las costillas cervicales no producen síntomas. Estas costillas se desarrollan a partir de las apófisis costales de la séptima vértebra cervical y se encuentran en el 0,5% al 1% de las personas.
3. Una hemivértebra puede producir una curvatura lateral de la columna vertebral *(escoliosis)*. La hemivértebra está formada por la mitad de un cuerpo, un pedículo y una lámina. Esta anomalía se origina cuando las células mesenquimales de los esclerotomas de un lado no forman el primordio de la mitad de una vértebra. Como consecuencia de ello, existen más centros de crecimiento en un lado de la columna vertebral; este desequilibrio hace que la columna vertebral se incline hacia un lado.
4. La *craneosinóstosis* se refiere al cierre prematuro de una o más de las suturas craneales. Esta anomalía del desarrollo da lugar a malformaciones craneales. La *escafocefalia,* cráneo estrecho largo, se debe al cierre prematuro de la sutura sagital. Este tipo de craneosinóstosis representa alrededor del 50% de los casos. El desarrollo encefálico de estos lactantes es normal.
5. Las características del síndrome de Klippel-Feil son cuello corto, línea del pelo baja y movimientos restringidos del cuello. En la mayoría de los casos, el número de cuerpos vertebrales cervicales es inferior al normal.

Capítulo 16

1. La ausencia de la porción esternocostal del músculo pectoral mayor izquierdo origina las características superficiales anómalas observadas. Suelen estar presentes las cabezas costales de los músculos pectoral mayor y pectoral menor. A pesar de sus acciones numerosas e importantes, la ausencia de todo o parte del músculo pectoral mayor no suele comportar incapacidad; sin embargo, la anomalía causada por la ausencia del pliegue axilar anterior es sorprendente, al igual que la localización inferior del pezón. Las acciones de otros músculos asociados a la articulación del hombro compensan la ausencia de una parte del pectoral mayor.
2. Alrededor de 13% de las personas carece de un músculo palmar menor en uno o en ambos lados. Su ausencia no origina ninguna incapacidad.
3. Era el músculo esternocleidomastoideo izquierdo (ECM) el que protruía cuando se tensaba. El izquierdo es el músculo no afectado y no tira de la cabeza del niño hacia el lado derecho. El ECM derecho corto contraído es precisamente el que ancla la apófisis mastoides derecha a la clavícula del mismo lado y al esternón; por tanto, el crecimiento continuo del lado izquierdo del cuello da lugar a la inclinación y rotación de la cabeza. Este trastorno relativamente común, la *tortícolis congénita* (cuello tieso), puede aparecer por una lesión del músculo durante el nacimiento. Se podrían haber desgarrado algunas fibras musculares, originando hemorragia hacia el músculo. A lo largo de varias semanas se podría haber producido necrosis de algunas fibras y la sangre se habría sustituido por tejido fibroso, lo que daría lugar al acortamiento muscular y la inclinación de la cabeza del niño.
4. La ausencia de musculatura estriada en el plano medio de la pared anterior del abdomen del embrión se relaciona con *extrofia de la vejiga urinaria.* Esta grave anomalía se debe al cierre incompleto de la parte inferior de la pared abdominal anterior en la línea media y falta de migración de las células mesenquimales del mesodermo somático entre el ectodermo de superficie y el seno urogenital a lo largo de la cuarta semana del desarrollo. La ausencia de células mesenquimales en el plano medio origina la ausencia de desarrollo de músculos estriados.

Capítulo 17

1. El número de niñas lactantes con luxación de la cadera es alrededor de ocho veces mayor que el de varones. La articulación de la cadera no suele estar luxada al nacer, pero el acetábulo está infradesarrollado. Es posible que la luxación de la cadera no sea obvia hasta que el lactante intente ponerse de pie unos 12 meses después del nacimiento. Probablemente este trastorno sea debido a fuerzas de deformación que actúan directamente sobre la articulación de la cadera del feto.
2. Las anomalías graves de las extremidades (amelia y meromelia), similares a las que produce la talidomida, son poco comunes y suelen tener una base genética. El síndrome de talidomida consistía en la ausencia de las extremidades (amelia), defectos notables de las extremidades (meromelia), como manos y pies

unidos al tronco por huesos pequeños de forma irregular, atresia intestinal y defectos cardíacos.

3. El tipo más frecuente de pie zambo es el *pie equinovaro*, que aparece aproximadamente en uno de cada 1.000 recién nacidos. En esta deformación, las plantas de los pies están giradas hacia la línea media y los pies se encuentran en flexión plantar acusada. Están fijos en la posición de puntillas, que recuerda a la pata de un caballo (L. *equinus,* caballo).
4. La sindactilia (fusión de los dedos) constituye la anomalía más común de las extremidades. Varía desde membranas cutáneas de los dedos hasta sinóstosis (unión de las falanges, los huesos de los dedos). La sindactilia es más frecuente en el pie que en la mano. Esta anomalía tiene lugar cuando no se forman rayos digitales separados durante la quinta semana o no se rasgan las membranas interdigitales en desarrollo entre la sexta y octava semanas. Como consecuencia de ello, los dedos no se separan.

Capítulo 18

1. Un examen ecográfico del feto puede detectar la ausencia de la bóveda craneal (acrania) incluso a las 14 semanas del desarrollo (véase Figura 18-37). Los fetos con *meroanencefalia* (ausencia de parte del encéfalo) no ingieren las cantidades habituales de líquido amniótico, posiblemente debido al deterioro del mecanismo neuromuscular que controla la deglución. Puesto que la orina fetal se elimina al líquido amniótico al ritmo normal, se produce un aumento de la cantidad de este último. Normalmente, el feto ingiere líquido amniótico, que es absorbido por los intestinos y pasa a la placenta para ser eliminado a través de la sangre y los riñones maternos. La meroanencefalia, que con frecuencia se denomina de modo impreciso anencefalia (ausencia del encéfalo), se puede detectar con facilidad y seguridad por medio de una radiografía sencilla. Sin embargo, no se suelen efectuar radiografías fetales. En lugar de ello, se suele detectar esta anomalía mediante ecografía o bien amniocentesis. Una concentración elevada de alfafetoproteína (AFP) en el líquido amniótico indica un tubo neural abierto, como acrania con meroanencefalia o espina bífida con mielosquisis.
2. Un defecto neurológico se asocia a mielomeningocele porque la médula espinal o las raíces nerviosas se suelen incorporar a la pared del saco que protruye, lo que daña los nervios que inervan diversas estructuras. Con frecuencia se observa parálisis de las extremidades inferiores y puede aparecer incontinencia urinaria y fecal como consecuencia de la parálisis de los esfínteres del ano y de la vejiga urinaria.
3. El trastorno se denomina *hidrocefalia obstructiva*. Con mayor probabilidad, la obstrucción se hallaría en el acueducto cerebral del mesencéfalo. La obstrucción en esta localización (estenosis o atresia) interfiere o evita el paso de líquido ventricular de los ventrículos lateral y tercero al cuarto. A veces, la *hidrocefalia* se reconoce antes del nacimiento; sin embargo, casi todos los casos se diagnostican durante las primeras semanas o meses posteriores al nacimiento. La hidrocefalia se puede reconocer con una ecografía del abdomen materno durante el último trimestre. El tratamiento quirúrgico de la hidrocefalia suele consistir en la derivación del exceso de líquido ventricular a través de un tubo de plástico hacia otra parte del cuerpo (p. ej., el torrente sanguíneo o la cavidad peritoneal), de la cual lo excretarán posteriormente los riñones del recién nacido.
4. *Hidrocefalia* no es sinónimo de cabeza grande, puesto que un encéfalo grande *(macroencéfalo),* un higroma subdural o un hematoma también pueden originar crecimiento de la cabeza. La hidrocefalia puede hacer aumentar o no el tamaño de la cabeza. La *hidrocefalia exvacuo* produce el crecimiento de los ventrículos que resulta de la destrucción cerebral; sin embargo, la cabeza no aumenta de tamaño. La *microencefalia* (encéfalo pequeño) suele ir acompañada de *microcefalia* (bóveda craneal pequeña). Dado que el crecimiento del cráneo depende, en gran medida, del desarrollo del encéfalo, la detención de éste puede comportar la aparición de microcefalia. Se sabe que la exposición ambiental durante el período fetal a agentes como citomegalovirus, *Toxoplasma gondii,* virus herpes simple y un alto nivel de radiación induce microencefalia y microcefalia. Es posible que aparezca retraso mental grave como consecuencia de la exposición del embrión/feto a altos niveles de radiación durante el período comprendido entre las semanas 8 a 16 del desarrollo.
5. La *agenesia del cuerpo calloso,* parcial o total, se suele relacionar con una inteligencia baja en el 70% de los casos y convulsiones en el 50% de los pacientes. Algunas personas no desarrollan síntomas y llevan vidas normales. La agenesia del cuerpo calloso puede aparecer como un defecto aislado, aunque suele ir acompañada de otras anomalías del sistema nervioso central, como *holoprosencefalias* o anomalías debidas a la falta de segmentación del prosencéfalo. Como sucede en este caso, un tercer ventrículo grande puede estar relacionado con la agenesia del cuerpo calloso. El ventrículo grande existe porque puede situarse encima de los techos de los ventrículos laterales cuando no existe cuerpo calloso. Los ventrículos laterales presentan un aumento moderado de tamaño.

Capítulo 19

1. La madre seguramente contrajo rubéola o sarampión durante la etapa inicial del embarazo, ya que su hijo presentaba la tríada característica de anomalías secundarias a la infección de un embrión por el virus de la rubéola. Las *cataratas* son comunes cuando se producen infecciones graves durante las seis primeras semanas de gestación, ya que a lo largo de ese período se está formando la vesícula del cristalino. Se cree que la catarata congénita es consecuencia de la invasión del cristalino en desarrollo por el virus de la rubéola. La lesión cardiovascular más frecuente en lactantes cuyas madres padecieron rubéola al inicio del embarazo es el *conducto arterioso persistente.* Aunque los antecedentes de exantema durante el primer trimestre del embarazo resultan de utilidad para el diagnóstico de síndrome de rubéola congénita, la embriopatía (enfermedad embrionaria) puede ocurrir después de una infección materna subclínica por rubéola (es decir, sin exantema).

2. La *ptosis congénita* (caída del párpado superior) suele deberse a un desarrollo anómalo o falta de desarrollo del músculo elevador del párpado superior. La ptosis congénita se suele transmitir por herencia autosómica dominante; sin embargo, una lesión de la rama superior del nervio motor ocular común (PC III) que inerva el músculo elevador del párpado superior también comportaría su ptosis.
3. El protozoo implicado fue *Toxoplasma gondii*, un parásito intracelular. Las anomalías congénitas son consecuencia de la invasión del torrente sanguíneo fetal y los órganos en desarrollo por parásitos del grupo de toxoplasma. Estos parásitos alteran el desarrollo del sistema nervioso central, incluyendo los ojos, formados a partir de evaginaciones del cerebro (vesículas ópticas). El médico informaría seguramente a la mujer acerca de la presencia de quistes de toxoplasma en la carne y le aconsejaría que la cocinara bien, sobre todo si decidiese tener más hijos. Le diría que los ovocitos de toxoplasma suelen aparecer en las heces felinas y le comentaría la importancia de lavarse concienzudamente las manos después de manipular un gato o su caja de excrementos.
4. El lactante presentaba una trisomía del cromosoma 18 porque tiene el fenotipo característico de este tipo de trisomía. La presencia de oídos malformados de implantación baja acompañados de retraso mental grave, occipucio prominente, cardiopatía congénita y falta de crecimiento indicaban síndrome de trisomía del cromosoma 18. Esta anomalía cromosómica numérica se debe a la falta de disyunción del par de cromosomas número 18 durante la gametogenia. Su incidencia es de alrededor de uno de cada 8.000 recién nacidos. Probablemente, el 94% de los fetos con trisomía del cromosoma 18 se aborta de forma espontánea. La supervivencia posnatal de estos niños es baja y el 30% de ellos muere en el transcurso de un mes de su nacimiento; el tiempo medio de supervivencia es sólo dos meses. Menos del 10% de estos niños sobrevive más de un año.
5. El desprendimiento de la retina es una separación de las dos capas embrionarias de la retina: el epitelio pigmentado neural que deriva de la capa externa de la copa óptica y la retina neural procedente de su capa interna. A medida que se forma la retina, normalmente desaparece el espacio intrarretiniano, que representa la cavidad de la vesícula óptica. La porción proximal de la arteria hialoidea se mantiene como arteria central de la retina; aunque la parte distal de este vaso suele degenerar.

Capítulo 20

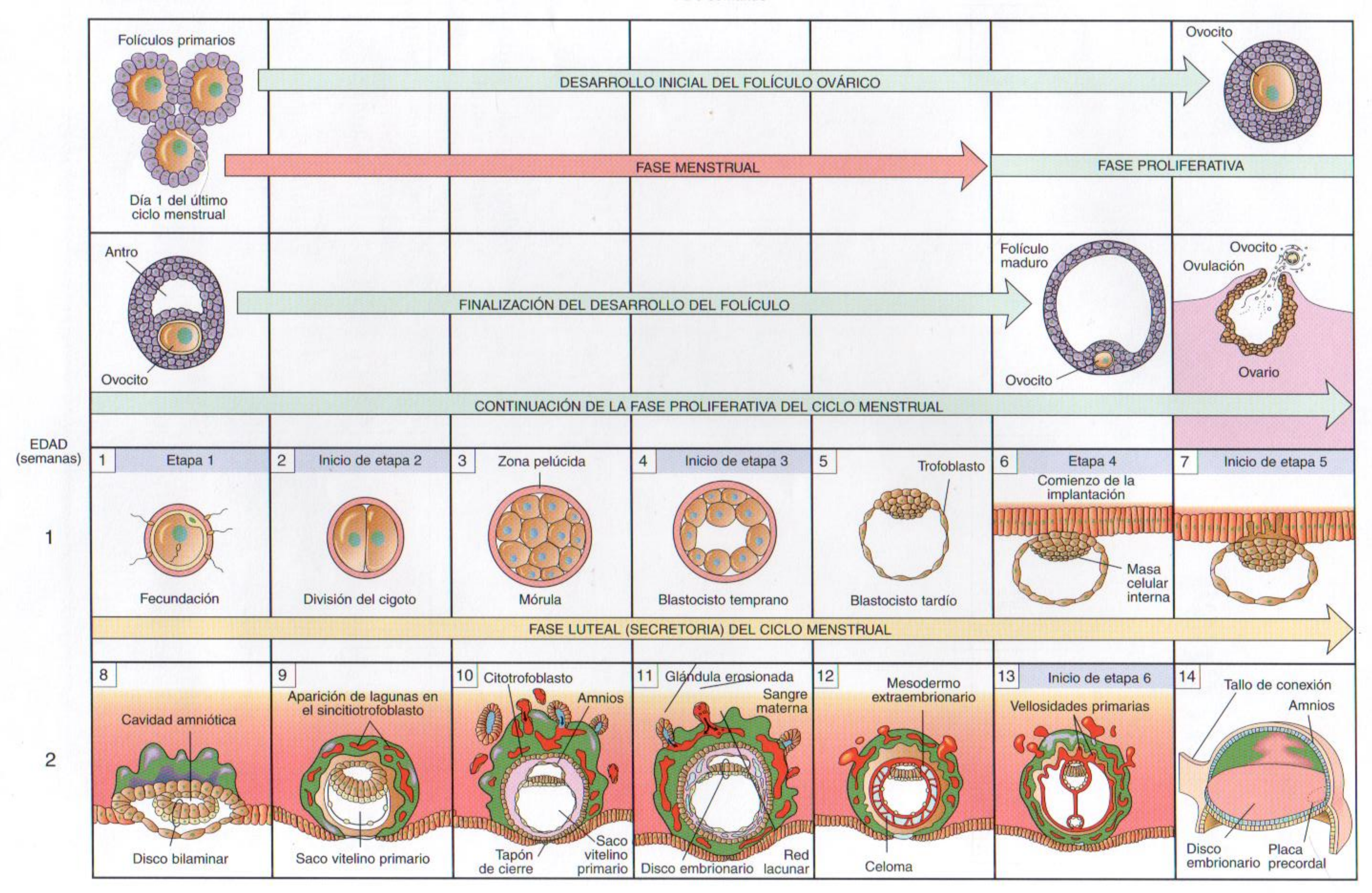
1. Los dientes natales (L. *natus,* por nacer) se observan en alrededor de uno de cada 2.000 recién nacidos vivos. Por lo general hay dos dientes en la posición de los incisivos mediales mandibulares. Los dientes natales pueden ser supernumerarios; sin embargo, con frecuencia se trata de dientes primarios que han brotado de manera prematura. Si el estudio radiológico determina que son dientes supernumerarios, probablemente se extraerían con el fin de evitar su interferencia en la erupción ulterior de los dientes primarios normales. Los dientes natales pueden causar molestias a la madre por abrasión o mordedura del pezón durante la lactancia. También suelen dañar la lengua del lactante que se encuentra entre los procesos alveolares de los maxilares ya que la mandíbula es relativamente pequeña al nacer.
2. La mancha de los dientes del lactante pudo ser debida a la administración de tetraciclina a la madre durante el embarazo. Las tetraciclinas se incorporan al esmalte en desarrollo de los dientes y producen manchas. La *disfunción de los ameloblastos* como consecuencia del tratamiento con tetraciclina da lugar a hipoplasia del esmalte (es decir, picadura). Es probable que la dentición secundaria resulte, asimismo, afectada, ya que el esmalte comienza a formarse en los dientes permanentes antes del nacimiento (alrededor de las 20 semanas en los incisivos).
3. Se trata de una anomalía angiomatosa de la piel, un *angioma capilar* o hemangioma. Se forma por crecimiento de vasos sanguíneos pequeños formado fundamentalmente por capilares; no obstante, también incluye algunas arteriolas y vénulas. La mancha es roja porque el oxígeno de la sangre que pasa a través de ella no es extraído. Este tipo de angioma es muy frecuente y se aseguraría a la madre que esta anomalía carece de importancia y no precisa tratamiento. Desaparecerá en unos cuantos años. Previamente, este tipo de angioma se denominaba *nevo en llama* (marca de nacimiento semejante a una llama); sin embargo, este término también se aplica a otros tipos de angiomas. Con el fin de evitar confusión, es conveniente prescindir de su utilización. Nevo no es un término apropiado, ya que deriva de una palabra latina que significa lunar o marca de nacimiento, que puede ser o no un angioma.
4. Un mechón de pelo en el plano medio de la región lumbosacra suele indicar la presencia de una *espina bífida oculta.* Se trata de la anomalía del desarrollo más frecuente de las vértebras y se presenta en L5 o S1 en alrededor del 10% de las personas normales. La espina bífida oculta suele carecer de importancia clínica; sin embargo, en algunos niños con esta anomalía vertebral también se observa un defecto del desarrollo de la médula espinal y de las raíces nerviosas subyacentes.
5. Las capas superficiales de la epidermis de lactantes con *ictiosis laminar,* debida a una queratinización excesiva, consisten en escamas pardogrisáceas similares a las del pescado, adherentes en el centro y levantadas en los bordes. Afortunadamente, este trastorno representa una anomalía muy poco frecuente. Se hereda siguiendo un modelo autosómico recesivo.

Apéndices

Calendario del desarrollo prenatal humano: 1 a 6 semanas

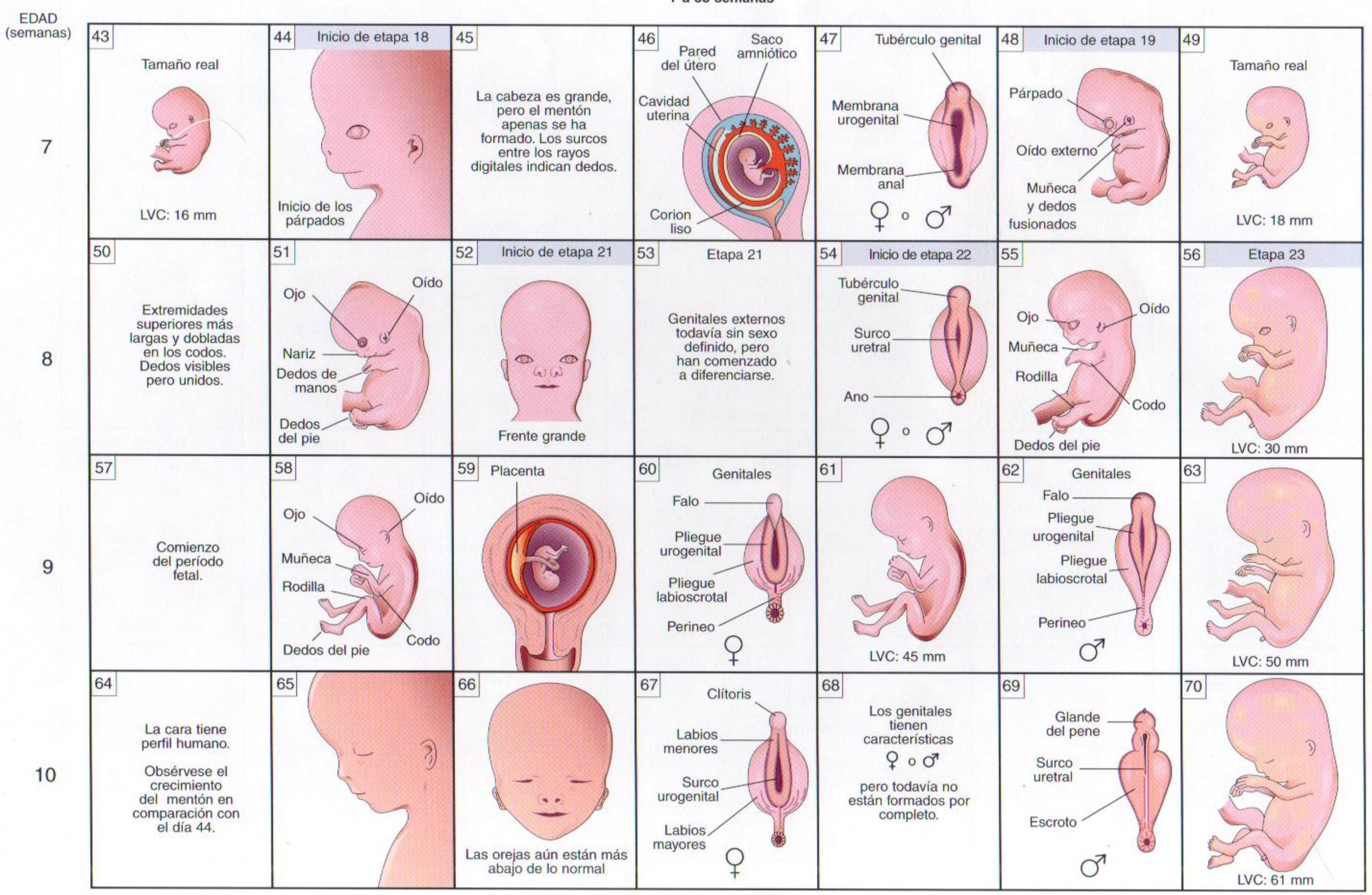
Calendario del desarrollo prenatal humano: 7 a 38 semanas

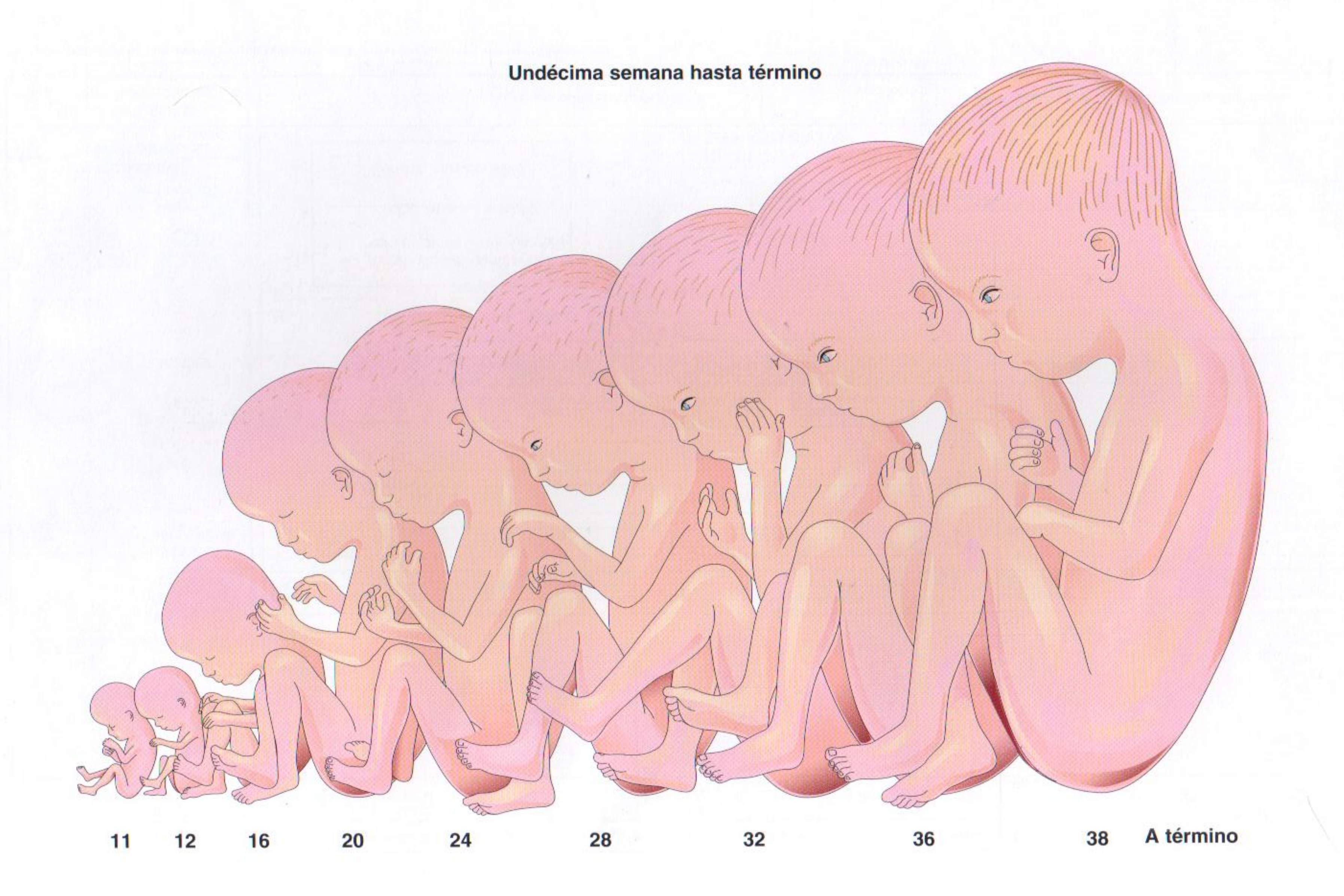
Períodos críticos en el desarrollo prenatal humano


CALENDARIO DEL DESARROLLO PRENATAL HUMANO
1 a 6 semanas
Folículos primarios
DESARROLLO INICIAL DEL FOLÍCULO OVÁRICO
Ovocito
FASE MENSTRUAL
FASE PROLIFERATIVA
Día 1 del último ciclo menstrual
Antro
FINALIZACIÓN DEL DESARROLLO DEL FOLÍCULO
Folículo maduro
Ovocito
Ovulación
Ovocito
Ovocito
Ovario
CONTINUACIÓN DE LA FASE PROLIFERATIVA DEL CICLO MENSTRUAL
EDAD (semanas)
1
1 Etapa 1
Fecundación
2 Inicio de etapa 2
División del cigoto
3 Zona pelúcida
Mórula
4 Inicio de etapa 3
Blastocisto temprano
5 Trofoblasto
Blastocisto tardío
6 Etapa 4
Comienzo de la implantación
Masa celular interna
7 Inicio de etapa 5
FASE LUTEAL (SECRETORIA) DEL CICLO MENSTRUAL
2
8 Cavidad amniótica
Disco bilaminar
9 Aparición de lagunas en el sincitiotrofoblasto
Saco vitelino primario
10 Citotrofoblasto
Amnios
Tapón de cierre
Saco vitelino primario
11 Glándula erosionada
Sangre materna
Disco embrionario
Red lacunar
12 Mesodermo extraembrionario
Celoma
13 Inicio de etapa 6
Vellosidades primarias
14 Tallo de conexión
Amnios
Disco embrionario
Placa precordal

3	15 Ausencia del primer período menstrual Línea primitiva	16 Inicio de etapa 7 Las flechas indican la migración de células mesenquimatosas	17 Embrión trilaminar Amnios Migración de células desde la línea primitiva	18 Inicio de etapa 8 Placa neural Línea primitiva Longitud: 1,5 mm	19 Placa neural Surco neural Somita Nodo primitivo Línea primitiva	20 Inicio de etapa 9 Encéfalo Surco neural Somita Inicio del desarrollo de la glándula tiroides	21 Surco neural Primeros pares de somitas Línea primitiva Tallo de conexión
4	22 Inicio de etapa 10 El corazón empieza a latir Fusión de pliegues neurales	23 Neuroporo rostral Presencia de primordios de los ojos y oídos Neuroporo caudal	24 Inicio de etapa 11 Abultamiento del corazón Cierre del neuroporo rostral 2 pares de arcos faríngeos	25 Fóvea ótica 3 pares de arcos faríngeos	26 Inicio de etapa 12 Yema de la extremidad superior Indica tamaño real →	27 Localización de la fóvea ótica Cerebro anterior Arcos branquiales LVC = longitud vértex-cóccix	28 Inicio de etapa 13 LVC: 4 mm
5	29 LVC: 5 mm	30 Formación de fóveas de cristalino, copas ópticas y fóveas nasales	31 Ojo en desarrollo Fóvea nasal Boca primitiva	32 Inicio de etapa 14 Ojo Yema de extremidad superior Corazón Yema de extremidad inferior	33 Inicio de etapa 15 Placa de la mano LVC: 7 mm	34 Vesículas cerebrales visibles Presencia de placa del pie	35 Ojo Cordón umbilical LVC: 8 mm
6	36 Cavidades oral y nasal confluentes	37 Inicio de etapa 16 Oído Ojo Placa del pie LVC: 9 mm	38 Cabeza grande Labio superior y nariz formados	39 LVC: 10 mm	40 Meato acústico externo Ojo Rayos digitales Placa del pie	41 Inicio de etapa 17 Rayos digitales Vista ventral	42 Oído Ojo LVC: 13 mm

CALENDARIO DEL DESARROLLO PRENATAL HUMANO
7 a 38 semanas




Undécima semana hasta término
11
12
16
20
24
28
32
36
38
A término

PERÍODOS CRÍTICOS EN EL DESARROLLO PRENATAL HUMANO

Período embrionario principal (en semanas)

Período fetal (en semanas)

1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 16 | 32 | 38

Período de división del cigoto. Implantación y embrión bilaminar

Mórula

Blastocisto

Disco embrionario

Amnios

Disco embrionario

No susceptible a teratogenia

Muerte del embrión y aborto espontáneo frecuentes

Defectos del tubo neural (DTN)
Retraso mental
SNC

TA, CTIA, CTIV
Corazón

Amelia/meromelia
Extremidad superior

Amelia/meromelia
Extremidad inferior

Labio leporino
Labio superior

Oídos mal formados de implantación baja y sordera
Oídos

Microftalmía, cataratas, glaucoma
Ojos

Hipoplasia y tinción del esmalte
Dentición

Paladar hendido
Paladar

Masculinización de genitales femeninos
Genitales externos

● Lugares(s) frecuente(s) de acción de teratógenos

Período menos sensible

Período muy sensible

TA, tronco arterioso; CTIA, comunicación interauricular; CIV, comunicación interventricular

Anomalías congénitas mayores

Defectos funcionales y anomalías menores

*El color malva indica los períodos más sensibles en los que se pueden producir defectos mayores.

Índice alfabético

Los números de página seguidos de la letra *f* o *t* en cursiva indican figuras o tablas, respectivamente.

E

F

G

N

O

Q

R

S

T